

Aus der Ambulatorischen und geburtshilflichen
Veterinärklinik der Justus Liebig-Universität
zu Giessen

Direktor: Professor Dr. D. Küst

DAS VERHALTEN DES VAGINALEPITHEL
DER HÜNDIN NACH APPLIKATION VON
STEROIDHORMONEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
zu Giessen

eingereicht

von

Helmut R e n z

Tierarzt aus Beutelsbach

Giessen 1957

Aus der Ambulatorischen und geburtshilflichen
Veterinärklinik der Justus Liebig-Universität
zu Giessen

Direktor: Professor Dr. D. Küst

DAS VERHALTEN DES VAGINALEPITHEL
DER HÜNDIN NACH APPLIKATION VON
STEROIDHORMONEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
zu Giessen

eingereicht
von
Helmut R e n z
Tierarzt aus Beutelsbach
Giessen 1957

Mit Genehmigung der Veterinär-Medizinischen Fakultät in
Giessen

Dekan: Professor Dr. R. W e t z e l

Berichterstatter: Professor Dr. D. K ü s t

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 1957

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	5
B. <u>Das physiologische Verhalten des Vaginal- epithels der Hündin im Verlauf des Sexual- cyklus</u>	9
C. <u>Auswirkungen von Hormonapplikationen am Vaginalepithel des Menschen. Eine Litera- turübersicht</u>	14
D. <u>Eigene Untersuchungen</u>	
I. <u>Material und Technik</u>	17
1. Technik der SHORRschen Färbung	17
2. Auswahl der zu testenden Hor- monpräparate	19
3. Versuchstiere	20
II. <u>Versuchsergebnisse</u>	
1. Tabellen	21
2. Protokolle und Zytogramme	23
E. <u>Ergebnisse und Schlußsätze</u>	
1. Zusammenfassung der Ergebnisse	129
I. Stilbene und natürliche Follikel- hormone	129
II. Progesteron	147
III. Androgene Hormone	148
IV. Hormone der Nebennierenrinde	148
2. Praktische Auswertungsmöglichkeiten im Hinblick auf die bisher gehandhabte Therapie mit Sexualhormonen	148
3. Zusammenfassung	150
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	153
Lebenslauf	158

I. Einleitung	1
II. Die physikalischen Verhältnisse des Vakuums	2
III. Die physikalischen Verhältnisse des Lichts	3
IV. Die physikalischen Verhältnisse des Schalls	4
V. Die physikalischen Verhältnisse des Wärme	5
VI. Die physikalischen Verhältnisse des Elektricität	6
VII. Die physikalischen Verhältnisse des Magnetismus	7
VIII. Die physikalischen Verhältnisse des Gases	8
IX. Die physikalischen Verhältnisse des Festen	9
X. Die physikalischen Verhältnisse des Flüssigen	10
XI. Die physikalischen Verhältnisse des Dampfs	11
XII. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	12
XIII. Die physikalischen Verhältnisse des Erweichens	13
XIV. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	14
XV. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	15
XVI. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	16
XVII. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	17
XVIII. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	18
XIX. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	19
XX. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	20
XXI. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	21
XXII. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	22
XXIII. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	23
XXIV. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	24
XXV. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	25
XXVI. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	26
XXVII. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	27
XXVIII. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	28
XXIX. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	29
XXX. Die physikalischen Verhältnisse des Schmelzens	30

A. Einleitung

ALLEN und DOISY beschrieben 1923 eingehend den Vaginalzyklus bei der Maus im Abstrichbild und studierten die Wirkung oestrogener Hormone auf das Scheidenepithel. Sie entwickelten daraus ihre Methode zur biologischen Follikelhormonbestimmung, eine Methode, die die Entdeckung, Darstellung und Synthese der weiblichen Sexualhormone, insbesondere der Oestrogene, erst ermöglicht hat und die als ALLEN-DOISY-Test in der Schwangerschaftsdiagnostik, das heißt, dem Follikelhormonnachweis im Harn der Graviden, weite Anwendung gefunden hat.

Zyklische Erscheinungen am Vaginalepithel sind im Prinzip schon seit ungefähr 60 Jahren bekannt. RETTERER (1892), LATASTE (1892) und HEAPE (1894) fanden sie bei Laboratoriumsnagern. Ihre Untersuchungen wurden bestätigt, als es STOCKARD und PAPANICOLAOU (1917) gelang, beim Meerschweinchen den Genitalzyklus am Zellinhalt der Scheide zu erkennen und eine auf ovariellen Phasen begründete Zykluseinteilung anzuwenden.

Die Möglichkeit, auch am Vaginalepithel der Frau zyklische Erscheinungen nachweisen zu können, wurde erstmals 1925 von PAPANICOLAOU diskutiert. In der Folgezeit bearbeiteten zahlreiche Forscher dieses Gebiet, die jedoch teilweise eindeutige Gesetzmäßigkeiten leugneten. Jedoch hat sich die Cytologie des Vaginalepithels im Verlauf der letzten 50 Jahre zu einem überaus fruchtbaren Arbeits- und Forschungsfeld der Humangynäkologie entwickelt. Die Verfeinerung der Methodik hat zu Ergebnissen geführt, die weit über den Rahmen der ursprünglichen Zielsetzung der Vaginalcytologie hinausgehen.

Die eingehende Beschreibung der periodischen Veränderungen des vaginalen Ausstrichbildes der Frau und die Erkennung ihrer Abhängigkeit vom Funktionszustand der Ovarien gelang PAPANICOLAOU (1933 u. 1935).

Aus der Erkenntnis, daß die zelluläre Struktur des Vaginalepithels dem jeweiligen ovariellen Zustand entspricht, ließen sich Rückschlüsse auf die ovarielle Situation, insbesondere auf den Ovulationszeitpunkt ziehen.

Sie gibt somit eindeutige Auskunft über die hormonale Lage des Organismus bezüglich des Blutspiegels der oestrogenen Hormone. Überdies kann das Vaginalepithel, bzw. das Zellbild des Vaginalabstrichs, zur Beurteilung des Wirkungsgrades zu therapeutischen Zwecken künstlich zugeführter Oestrogene herangezogen werden. Somit eröffnet sich ein weites Feld cytologischer Diagnostik.

Für solche Untersuchungen bietet das Vaginalepithel eine Reihe von Vorteilen: Es besitzt in seiner Ansprechbarkeit auf Hormone eine genügend große Empfindlichkeit und ist für fortlaufende Untersuchungen leicht zugänglich. Die Entnahmetechnik ist relativ einfach und die Beurteilung der Abstrichbilder im Rahmen dieser Fragestellung exakt möglich.

Um mit Hilfe der Vaginalcytologie Aufschluß über die Wirkung eines bestimmten Hormonpräparates zu erhalten, müssen einige Voraussetzungen beachtet werden. Einmal soll die klinische Prüfung an Individuen erfolgen, die sich in vergleichbarer endokriner Lage befinden, das heißt, deren eigene Ovarialfunktion nach Möglichkeit ausgeschaltet ist. Zum anderen sollen die Versuche an einem möglichst großen Material durchgeführt werden. Da Kastratinnen in ausreichender Zahl meist nicht zur Verfügung stehen, ziehen humangynäkologische Forscher vorzugsweise Greisinnen, deren Vaginalepithel atrophisch ist, zur Testung heran (ZINSER (1957)).

Die Methode, Oestrogene mit Hilfe des vaginalen Abstrichbildes zu testen, nimmt im Schrifttum der gynäkologischen Cytodagnostik einen breiten Raum ein. Sie wird besonders dann angewandt, wenn es gilt, in Verbindung mit dem klinischen Befund, ein objektives Bild von der Wirkungsintensität und der Wirkungsdauer therapeutisch zugeführter Hormone zu erlangen (WIED (1954)).

Die Erforschung der cytologischen und cytochemischen Vorgänge, die während des Cyklus am Vaginalepithel ablaufen, haben es ermöglicht, bestimmte Gruppen von

Zellen zu identifizieren, die, in Diagramme eingetragen (Zytogramme), eine eindeutige Beurteilung des Zellbildes ermöglichen und die es gestatten, das Zellbild nach Prinzipien zu klassifizieren, die ein möglichst genaues und objektives, außerdem reproduzierbares Bild des jeweiligen Zustandes des Vaginalepithels sichern.

Nachdem MURRAY und HERRNBERGER (1938) zum ersten Mal ein - zunächst unzureichendes - Zytogramm aufgestellt hatten, wurde versucht, durch Heranziehung verschiedener anderer Gesichtspunkte die Klassifizierung des Zellinhalts des Vaginaltranssudats zu vervollkommen. Dazu wurden die morphologischen Besonderheiten der einzelnen Zelltypen verwandt. Weiterhin gilt neben der besonderen Anfärbbarkeit, dem Acidophilieindex, besonders die Kernpyknosezahl, der Pyknoseindex, als sicherstes Merkmal in der funktionellen Diagnostik der einzelnen Zyklusphasen. WIED (1955) vertritt die Auffassung, daß der Pyknoseindex als sicherstes Kriterium der funktionellen Zyklusdiagnostik anzusehen ist und den Oberflächenzellindex und den Acidophilieindex an Genauigkeit übertrifft.

Die Methode, das Zellbild des Vaginalabstriches als diagnostisches Hilfsmittel zu benutzen, hat auch in der Veterinärmedizin Eingang gefunden.

FREI und METZGER untersuchten 1926 die "Sexualperiodizität in der Vagina des Rindes". EVANS und COLE (1931), NEWBERRY und GIER (1952), RIECK und KRATZHELLER (1955) und KRATZHELLER (1956) schufen die Grundlagen, mit Hilfe der vaginalen Cytodiagnostik den Ovulationszeitpunkt in der ovariellen Follikelphase der Hündin festzustellen. Es war damit möglich, innerhalb der laufenden Sexualperiode den optimalen Decktermin zu bestimmen.

Bei Großtieren hat diese diagnostische Methode keine Bedeutung erlangt, weil die rektale Exploration viel rascher und sicherer zum Ziele führt.

In der Giessener Klinik werden regelmäßig von Hündinnen, bei denen der Verdacht auf eine ovarielle Dysfunktion besteht, Vaginalabstriche entnommen, um anhand des Zellbildes der Vaginalschleimhaut Hinweise auf den funktionellen Zustand der Ovarien zu erlangen. Ferner hat sich

die cytologische Analyse des Vaginalepithels für die Diagnose oestrogenproduzierender Ovarialtumore als wichtiges Hilfsmittel erwiesen.

Da die Dosierung der Sexualhormone zu therapeutischen Zwecken bei der Hündin, insbesondere zum Zwecke der Nidationsverhinderung der befruchteten Eier nach einem unerwünschten Deckakt, offensichtlich empirisch gehandhabt wurde, muß eine Methode gefunden werden, um den Wirkungsgrad einer hormonalen Medikation objektiv feststellen zu können. Dieses ist von umso größerer Wichtigkeit, als ja bekanntlich eine verhältnismäßig geringgradige Überdosierung von oestrogenen Substanzen zu schwerwiegenden Störungen des weiblichen Organismus führen kann (Zystenbildung des Ovars, danach Auftreten von Endometritis und Pyometra).

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Grundlage für ein Dosierungsschema zu legen, das mit der geringsten Dosis des betreffenden Hormons eine optimale Wirkung garantiert.

B. Das physiologische Verhalten des Vaginal- epithels der Hündin im Verlaufe des Sexual- cyclus

Der Sexualcyclus der Hündin zeigt sich nicht nur in den äußerlich feststellbaren Veränderungen am Genitale und im psychischen Verhalten des Tieres, sondern dokumentiert sich auch in sehr charakteristischen Zustandsveränderungen der Epithelzellen der Scheidenschleimhaut. Jeder Phase des ovariellen Cyclus entspricht ein besonderes Zustandsbild des Vaginalepithels. RIECK und KRATZHELLER (1955) und KRATZHELLER (1956) haben die in dem Zellbild von Vaginalabstrichen im physiologischen Sexualcyclus der Hündin auftretenden Zelltypen klassifiziert, die im folgenden kurz dargestellt werden sollen.

Entsprechend der Struktur des Vaginalepithels treten im Anoestrus folgende Zellgruppen auf:

Basal- und Parabasalzellen, die in Zellgruppe Ia zusammengefaßt werden. Es sind dies runde und ovoide Zellen, glattrandig und von einer Größe zwischen $14 \times 14 \mu$ und $19 \times 19 \mu$. Ihr Cytoplasma ist homogen, fein granuliert und färbt sich mit basischen Farbstoffen. Der Kern ist kugelförmig, seine Chromatinstruktur locker und feinkörnig, seine Größe liegt zwischen $9 \times 9 \mu$ und $10 \times 11 \mu$. Sie entstammen dem Stratum germinativum.

Die Zellgruppe Ib enthält die Zellen des Stratum spinosum profundum. Dabei handelt es sich um polyedrische Zellen mit homogenem Cytoplasma und großem Kern. Die Reaktion ihres Cytoplasmas Farbstoffgemischen gegenüber ist basophil.

Die Zellen des Stratum spinosum superficiale finden sich in der Zellgruppe Ic. In dieser Zellschicht erfolgt die Umwandlung von der ovoiden oder ellipsoiden Parabasalzelle zu den stark abgeflachten und großen Oberflächenzellen. Sie sind von wechselnder Größe,

aber immer wesentlich größer als die Zellen tieferer Schichten, von ellipsoider oder länglicher Form (oft ein- oder beidpolig zugespitzt). Hier finden sich alle Übergänge zu den Oberflächenzellen des Stratum superficiale. Häufig wird eine Vakuolisierung des Cytoplasmas beobachtet, die so stark sein kann, daß das Cytoplasma schaumige Struktur annimmt. Das Cytoplasma ist durchweg basophil.

In der Zellgruppe II werden die abgeplatteten Zellen des während des Anoestrus sehr lückenhaften und dünnen Stratum superficiale, die Oberflächenzellen des Anoestrus zusammengefaßt. Sie sind maximal abgeflacht und von einer durchschnittlichen Größe von 23 - 27 μ auf 42 - 58 μ . Ihre Gestalt ist unregelmäßig polygonal. Die Ränder der Zellen sind meist in charakteristischer Weise gefaltet, eingerollt oder gefalzt. Das Cytoplasma zeigt teils feingranulierte, teils homogene Struktur von geringer Transparenz. Der Kern ist verhältnismäßig groß, seine Chromatinstruktur locker. Auch ihr Cytoplasma ist basophil.

In der Follikelphase der Ovarien (Prooestrus - Oestrus) ist folgendes Zellbild die Regel:

In dieser Cyclusphase setzt eine ausgeprägte Proliferation des Epithels ein. So wird das Stratum superficiale allmählich zu einem Stratum corneum umgebildet. Dieser Vorgang äußert sich im Abstrich zunächst in einem Ansteigen des Anteils der Oberflächenzellen der Gruppe II und in einem Zurücktreten und schließlich im Verschwinden der Basal- und Parabasalzellen.

Nun treten die Zellen der

Zellgruppe IIIa in Erscheinung. Diese, dem Stratum superficiale bzw. corneum angehörenden Oberflächenzellen besitzen ein verhornendes, hyalines, strukturloses Cytoplasma, das sich basophil verhält. Der Kern ist, im Unterschied zu den folgenden Gruppen, noch groß, locker und blasig.

Die fortschreitende Proliferation des Stratum superficiale bewirkt nun im Abstrichbild das Auftreten von differenzierten Oberflächenzellen, das heißt solchen, deren Reifungsgrad sich in fortschreitender Keratini-

sierung des Cytoplasmas und in Pyknose des Kernes äußert. Diese Zellen können in die Zellgruppen IIIb und IIIc, die basophilen und acidophilen Oberflächenzellen der Follikelphase gruppiert werden.

Charakteristisch für beide Zelltypen ist der pyknotische Kern; das Plasma der Zellen ist transparent. Ihre Ränder sind in charakteristischer Weise gefaltet, scharfkantig umgeschlagen oder eingerollt. Häufig liegen sie in Haufen beisammen. Die Kerne sind mit einem Durchmesser von 6 - 9 μ bedeutend kleiner als die der undifferenzierten Zellen; sie weisen keine Chromatinstruktur auf und sind intensiv dunkelviolett gefärbt. Die Zellgruppen IIIb und IIIc unterscheiden sich nur durch ihre verschiedene Chromaffinität. Nach den Spezialfärbungen (PAPANICOLAOU und SHORR) färben sich die Zellen der Gruppe IIIb blau bzw. grün; die vollständig keratinisierten Zellen der Gruppe IIIc färben sich ziegelrot. Das Zellbild der frühen Follikelphase wird zunächst beherrscht von den Zellen der Gruppe IIIb, dann treten die acidophilen Zellen der Gruppe IIIc hinzu, welche schließlich zur Zeit der fortgeschrittenen und späten Follikelphase das Zellbild bestimmen. Infolge der außergewöhnlichen Dicke des Stratum corneum treten in dieser Phase keinerlei Zellen tieferer Schichten auf.

In das Frühstadium der sich an die Ovulationsperiode anschließenden Corpus luteum-Phase fällt der Abbau des Stratum corneum. Im Verlauf der schnell erfolgenden Desquamation finden sich vermehrt Haufen zusammengeballter acidophiler Zellen, die späterhin infolge bakterieller und proteolytischer Zersetzungs Vorgänge mehr und mehr ihre Form einbüßen. Im Anschluß daran werden nach kurzer Zeit die basophilen differenzierten Oberflächenzellen der Gruppe IIIb beobachtet, die bald von Zellen der Gruppe IIIa abgelöst werden. Zwei bis sechs Tage nach dem Höhepunkt der Follikelphase erscheinen wieder die Oberflächenzellen des Stratum superficiale (Zellgruppe II) und nach zehn bis zwölf Tagen beherrschen wieder die Intermediärzellen, die Zellen des Stratum spinosum profundum, die Parabasal- und Basalzellen das Zellbild. Damit hat das Zellbild wieder die während des Anoestrus beobachtete Zusammensetzung an-

genommen.

Am Ende der Ovulationsperiode, bzw. in der frühen Luteinphase, erscheinen wieder Leukocyten im Abstrichbild, die während der Follikelphase völlig fehlten. Für diesen Cyclusabschnitt charakteristisch ist ein Zelltyp, der jetzt erscheint, die Zellgruppe Id: Intermediärzellen, deren Zelleiber von einzelnen oder mehreren polymorphkernigen Leukocyten invadiert sind.

Abgesehen von den erwähnten Leukozyteninvasionen lassen sich unter physiologischen Verhältnissen während der Luteinphase, im Gegensatz zum Menschen, bei der Hündin keine typischen Zellbildveränderungen feststellen; dort treten in der zweiten Cyclushälfte, unter dem Einfluß des Corpus luteum-Hormons, die für diesen Cyclusabschnitt charakteristischen Navicularzellen auf.

Im Verlauf unserer Untersuchungen wurde neben den oben beschriebenen Zelltypen eine weitere Erscheinungsform von Zellen des Vaginalepithels beobachtet, die als eine spezifische Reaktion des Vaginalepithels auf künstlich applizierte oestrogene Hormone anzusehen ist. Nach der Applikation oestrogener Hormonpräparate sahen wir regelmäßig, daß sowohl Zellen des Zelltypus Ic (Zellen des Stratum spinosum superficiale) als auch Zellen der Zellgruppe II (Oberflächenzellen des Stratum superficiale) und Zellen der Zellgruppe IIIa (Oberflächenzellen mit verhornendem, hyalinem Cytoplasma und großem, blasigem Kern), die sich ihrer basophilen Affinität entsprechend normalerweise grün färben müßten, sich unerwartet mit dem Eosin der Farbstoffmischung r o t färben. Trotz ihrer Acidophilie besitzen diese Zellen den großen, blasigen Kern, der für die Zellen der genannten Gruppen charakteristisch ist. Dabei ist zu beobachten, daß bei einem Teil dieser Zellen das Plasma in einer Zone um den Zellkern rot gefärbt ist, während ein randständiger Plasmasaum die für eine basophile Reaktion charakteristische Grünfärbung aufweist.

Nach der Zufuhr oestrogener Hormone treten also unter den Zellen des Stratum spinosum superficiale (Zellgruppe Ic), den Oberflächenzellen des Anoestrus

(Zellgruppe II) und den Zellen der Gruppe IIIa Erscheinungsformen auf, die teils vollständig, teils in ihrem Zentrum acidophil sind, das heißt, die vollständig oder von ihrem Zentrum um den Kern aus keratinisiert sind, wobei der große, blasige Kern erhalten bleibt. Im Gegensatz dazu sind bei Hündinnen im normalen Cyclus nur in der Follikelphase die Zellen der Gruppe IIIc mit pyknotischem Kern acidophil, also keratinisiert.

Wir sehen in dieser Keratinisierung von Zellen aus den tiefen Schichten des Epithels unter Erhaltung des großen, blasigen Kerns eine überstürzte Verhornung des Vaginalepithels im Gefolge von künstlich zugeführten oestrogenen Hormonen.

C. Auswirkungen von Hormonapplikationen am Vaginalepithel des Menschen. Eine Literaturübersicht.

Im folgenden soll eine kurze Darstellung der charakteristischen Abstrichbilder der Frau gebracht werden, wie sie nach Verabreichung von Steroidhormonen, insbesondere von Sexualhormonen, gesehen wird.

a) Oestrogene

Am atrophischen Vaginalepithel der Frau reproduziert Follikelhormon grundsätzlich dieselben Erscheinungen, die in der ersten Hälfte des Intervalls, unter der Herrschaft der ovariellen Follikelphase auftreten. Parallel zu der Proliferation des Scheidenepithels erscheinen nacheinander die Zellen der mittleren und oberflächlichen Schichten im Abstrichbild, bis schließlich die karyopyknotischen und acidophilen Superficialzellen vorherrschen. Werden nach Erreichen dieses hohen Proliferationsgrades noch weitere Oestrogene zugeführt, so läßt sich beobachten, daß sich die Oberflächenzellen fälteln. Nach dem Abklingen des Hormoneffektes durchläuft das Scheidenepithel rückläufig dieselben Proliferationsstufen, bis es wieder seinen atrophischen Status erreicht hat. Zur Herbeiführung einer vollen Oestrogenwirkung am atrophischen Vaginalepithel genügen 20 - 40 mg Oestradiolbenzoat pro Frau (ZINSER (1957)). Dies gilt in der Regel nur für die parenterale Verabreichung. Andere Applikationsarten, wie beispielsweise die rektale, erfordern wegen der schlechteren Resorptionsverhältnisse höhere Dosierungen (NIZZA und GIARDINELLI (1954)).

b) Progesteron

Progesteron bewirkt am atrophischen Vaginalepithel eine Proliferation, die allerdings niemals den hohen Grad erreicht, wie nach Anwendung von Oestrogenen. Im Abstrich verschwinden die Parabasalzellen, es kommen Zellen der Intermediärzonen und der inneren Oberflächenschicht zu Gesicht; acidophile Zellen werden selten beobachtet. Charakteristisch für die progestative Beeinflussung ist das Auftreten von Zellkomplexen und

die Abnahme der Leukozytenzahl. Bemerkenswert ist die lange Latenzzeit des Progesterons: Während unter der Oestrogenwirkung der Aufbau des Epithels zu seiner vollen Höhe innerhalb 8-10 Tagen erfolgt, vergehen 18-20 Tage, bis unter der Progesteronwirkung das Vaginalepithel bis zur inneren Oberflächenschicht aufgebaut ist. Wird aber das atrophische Vaginalepithel durch Oestrogenzufuhr erst zur Proliferation gebracht und erfolgt dann die Anwendung von Progesteron, so wird eine Regression des proliferierten Epithels beobachtet. Die keratinisierten Superficialzellen verschwinden weitgehend aus dem Abstrichbild und werden ersetzt durch basophile Zellen der inneren Oberflächenschicht und der Intermediärzone. Diese sind zu Zellhaufen zusammengelagert; ihr Cytoplasma ist gefältelt. Leukozyten in wechselnder Zahl und Schleim verdunkeln den Untergrund des Abstrichbildes. Es ist das Verdienst von SHORR (1940), diesen, den Verhältnissen im physiologischen Cyclus entsprechenden Vorgang erstmalig künstlich mit Hormonen erzeugt zu haben.

In diesem Zusammenhang sei noch auf das Abstrichbild während der Schwangerschaft hingewiesen. Dieses zeigt regelmäßig ein- oder beidpolig zugespitzte Zellen aus der Intermediärzone des Vaginalepithels mit großem kugligem oder ellipsoiden Kern, die Navicularzellen, die typisch sind für das Zellbild des Vaginalabstriches des Menschen während der Gravidität.

c) Androgene

Um eine androgene Aktivität am Vaginalepithel richtig beurteilen zu können, ist es notwendig, dessen hormonale Ausgangslage zu kennen. Der Effekt auf das atrophische Epithel ist ein anderer, als der auf das unter der Herrschaft der Follikelphase oder unter der Herrschaft der Luteinphase stehende. Nach FANARD (1955) läßt sich ein typisch androgenes Bild im Abstrich nur nach ungewöhnlich hohen Gaben androgenen Hormons erzielen; therapeutische Dosen reichen bei Frauen mit normal funktionierenden Ovarien nicht aus, um die charakteristischen Kennzeichen einer androgenen Imprägnation zu reproduzieren.

Das atrophische Epithel proliferiert nach Androgenzufuhr bis zu den Zellen der Intermediär- und inneren Oberflächenzone. Die Zellen sind durchweg basophil und liegen einzeln; Leukocyten treten kaum in Erscheinung. Wird indessen androgenes Hormon zu einem Zeitpunkt verabreicht, zu dem das Vaginalepithel unter dem Einfluß des Follikelhormons zu seiner vollen Höhe proliferiert ist, so erfolgt eine Regression des cytologischen Bildes; der Acidophilieindex wird kleiner, die Zellen der äußeren Oberflächenschicht werden durch solche der inneren Oberflächenschicht ersetzt. Cytoplasma und Kerne dieser Zellen erscheinen hyperchromaffin (PUNDEL (1955)).

Wird androgenes Hormon in der Luteinphase des normalen Cyclus zugeführt, so zeigen die Zellbilder eine Verstärkung des bestehenden progestativen Bildes. Die Zellen liegen mehr in Haufen und sind stärker gefaltet, auch erscheinen vermehrt Zellen aus der Intermediärzone.

d) Über die Auswirkungen der Nebennierenrinden-Medikation auf das Vaginalepithel liegen meines Wissens keine Beobachtungen vor.

BOTELLA-LLUSIA (1953) ist der Ansicht, daß die Zona reticularis der Nebennierenrinde im 3. und 7. Fetalmonat und in der Menopause neben Oestrogenen und Progesteron vorwiegend Androgene ausschüttet und bezeichnet sie als "dritte Gonade". BECK und ZIMMERER (1956) führen das androgene Abstrichbild bei frühgeborenen Mädchen und Frauen in der Menopause auf den Einfluß dieser "dritten Gonade" zurück.

D. Eigene Untersuchungen

I. Material und Technik

1. Technik der SHORRschen Färbung

In älteren Arbeiten wurden einfache Farbstofflösungen zur Färbung des Vaginalabstriches verwandt, so z.B. von EVANS und COLE (1931) eine Toluidinblaulösung, von DEMMEL und WITZIGMANN (1934) und von WITZIGMANN (1935) die Farbstofflösung nach GIEMSA. Sie konnten nur eine unvollkommene Darstellung der histochemischen Verhältnisse im Cytoplasma der Epithelzellen erzielen, im Gegensatz zu den in der heutigen Zytodiagnostik angewandten modernen Färbeverfahren. Diese bringen die in der Follikelphase am Scheidenepithel und an den exfoliierten Zellen ablaufenden funktionellen Veränderungen in charakteristischer Weise zur Darstellung. Während sich die Methode von PAPANICOLAOU und das SHORRsche Verfahren auf die Affinität der keratinisierten Epithelzellen zu sauren Farbstoffen stützt, beruht die BESTsche Karminfärbung und der Jodtest nach MACK auf der färberischen Darstellung des in der Follikelphase zunehmenden Glykogegehaltes der Oberflächenzellen des Vaginalepithels.

Für die Zwecke der Zytodiagnostik bei der Hündin sind die letztgenannten Methoden entbehrlich. Die Färbungen nach PAPANICOLAOU und nach SHORR genügen allen Anforderungen zunächst vollauf. Indessen erweist sich die Färbemethode nach PAPANICOLAOU als technisch zu zeitraubend und auch zu kostspielig. Die Durchführung dieses Verfahrens dauert etwa eine Stunde, während die SHORRsche Färbung nur 15-20 Minuten beansprucht. In ihrer färberischen Darstellung der morphologischen und histochemischen Abläufe an den Zellen des Vaginalepithels ist sie der Methode nach PAPANICOLAOU zumindest gleichwertig. Aus diesem Grunde erscheint sie uns für die Verwendung in Klinik und Laboratorium der PAPANICOLAOU-Färbung überlegen. In den folgenden Versuchen wird daher ausschließlich die Färbung nach SHORR angewandt.

Das ursprüngliche, von SHORR angegebene Färbeverfahren ist eine reine Plasmafärbung. Gefärbt wird nur der Zellleib, hingegen nicht der Kern. Er ist daher nur sehr undeutlich sichtbar. Für eine exakte cytologische Differenzierung brauchbar wurde das SHORRsche Färbeverfahren erst dann, als nach dem Vorschlag von PUNDEL eine Kernfärbung mit Hämatoxylin in das Verfahren eingefügt wurde.

Die von PUNDEL modifizierte Färbervorschrift nach SHORR enthält zwei färbende Komponenten: Hämatoxylin nach HARRIS und die SHORRsche Farblösung "S 3", ein Trichromgemisch.

Hämatoxylin besitzt nur Affinität zu den Chromatinsubstanzen des Zellkerns. Es färbt den Zellkern dunkelblau - violett und bringt dessen Chromatinstruktur deutlich zur Darstellung. Die Färbung des Cytoplasmas erfolgt mit der SHORRschen Farblösung "S 3". Sie besitzt die Eigenschaft, die funktionelle Verhornung des Cytoplasmas der Epithelzellen, wie sie sowohl für die Follikelphase im normalen Cyclus der Hündin, als auch für bestimmte Veränderungen der Epithelzellen nach Zufuhr von oestrogenen Hormonen charakteristisch sind, selektiv zur Darstellung zu bringen. Infolge ihrer "Acidophilie", das heißt, ihrer Affinität zu sauren Farbstoffen, färben sich die Epithelzellen, bei denen der Keratinisierungsprozeß des Cytoplasmas abgeschlossen ist, leuchtend ziegelrot. Alle anderen Epithelzellen, also die unverhornten und auch die verhornenden, besitzen Affinität zu den basischen Farbkomponenten; sie sind "basophil" und werden grün bis grün-violett gefärbt (STREICHER und SANDKÜHLER (1953)).

Im folgenden soll der Ablauf des Färbeverfahrens nach SHORR in der Modifikation von PUNDEL dargestellt werden.

Die Fixierung der Vaginalabstriche erfolgt in einem Gemisch von 95%igem Alkohol und Äther aa für die Dauer von 12 - 15 Minuten. Eine längere Einwirkung der Fixierungsflüssigkeit, selbst eine solche bis zu drei Wochen, beeinträchtigt die Güte der Präparate nicht.

Färbung:

1. Absteigende Alkoholreihe: 80%, 70%, 50%, destilliertes Wasser, in jede Küvette jeweils mehrmals eintauchen.
2. Färben mit Hämatoxylin-Lösung nach HARRIS, 3 Minuten (wir färben 4-5 Minuten).
3. Spülen in destilliertem Wasser (gepuffert).
4. Bläuen in 3%iger alkoholischer Ammoniaklösung (97 ccm 70%iger Alkohol, 3 ccm Ammoniak) 1 Minute.
5. Färben mit SHORR'scher Farbstofflösung "S3" der Farbwerke BAYER (Leverkusen), 2 Minuten (wir färben 3-4 Minuten).
6. Aufsteigende Alkoholreihe: 70%iger Alkohol, 95%iger Alkohol, Alkohol absol., in jede Küvette zehnmal eintauchen.
7. Xylol, in zwei Küvetten spülen bis zum Verschwinden der Schlieren.
8. Einbetten in Kanadabalsam oder Eukitt.

2. Auswahl der zu testenden Hormonpräparate

Es wurde die Wirkung von natürlichen Follikelhormonpräparaten und Stilbenen, sowie von Gelbkörperhormonpräparaten überprüft. Außerdem wurde der Versuch unternommen, Einblick in die Wirkung der Hormone der Nebennierenrinde auf das Vaginalepithel zu erhalten. Schließlich folgte noch eine Versuchsreihe, in der ein androgenes Hormonpräparat (Testoviron (SCHERING)) in seiner Wirkung auf das Scheidenepithel geprüft wurde.

Im einzelnen handelt es sich um folgende Präparate:

a) Natürliches Follikelhormon:

Progynon B oleosum (1 mg/cm^3 Oestradiolbenzoat in ölicher Lösung (SCHERING))

Progynon B oleosum forte (5 mg/cm^3 Oestradiolbenzoat in ölicher Lösung (SCHERING)).

Depot-Progynon (10 mg/cm^3 Oestradiolvalerianat in ölicher Lösung (SCHERING)).

b) Stilben-Präparate:

Cyren B ($0,5 \text{ mg/cm}^3$ bzw. 5 mg/cm^3 Diäthylldioxydstilben-Dipropionat in ölicher Lösung) (BAYER).

Sexocretin für Großtiere (10 mg/cm^3 Dioxydiäthylstilben in ölicher Lösung) (MERCK).

c) Corpus luteum-Hormon:

Proluton (5 mg/cm^3 Progesteron in ölicher Lösung) (SCHERING).

Lutocyclin ($0,1 \text{ g}$ Progesteron, Comprette ad. implant.) (CIBA).

d) Androgenes Hormon:

Testoviron (10 mg/cm^3 Testosteronpropionat in ölicher Lösung) (SCHERING).

e) Nebennierenrindenhormon:

Cortidyn (standardisierter Nebennierenrinden-Extrakt) (Chem.Fabrik PROMONTA, Hamburg).

Pancortex (standardisierter Nebennierenrinden-Extrakt) (Dr.Gg.HENNING, Berlin-Hamburg).

3. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an 9 Hündinnen, von denen 2 kastriert waren. Diesen Versuchshündinnen wurden in Versuchsreihen, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden, die oben angegebenen Hormonpräparate intramuskulär oder subcutan in steigender Dosierung injiziert und durch Scheidenabstriche das Bild des Vaginalepithels kontrolliert. Die einmal täglich durchgeführten Scheidenabstriche wurden im Verlauf eines Versuches solange entnommen, bis die Zellbilder der Abstriche wieder einen normalen, anoestrischen Charakter angenommen hatten. Um irreführende Ergebnisse auszuschalten, wurde bei den nichtkastrierten Tieren durch regelmäßig entnommene Scheidenabstriche und durch den klinischen Befund der Ablauf einer physiologischen Brunst kontrolliert.

Erst nach dem Abklingen der natürlichen Brunsterscheinungen und dem Wiederauftreten eines anoestrischen Abstrichbildes wurden bei diesen

Tieren die Hormoninjektionen vorgenommen.

Über die klinischen Befunde und die äußeren Erscheinungen, die im Gefolge der Hormoninjektionen auftraten, ist Protokoll geführt worden. Hatte die Hormoninjektion zur klinisch feststellbaren Brunst geführt, so wurden auch die Tage der ersten und letzten Akzeptation des Rüden durch die im Versuch stehende Hündin in den Protokollen vermerkt.

Die Proben entnahmen wir, nach dem Vorschlag KRATZ-HELLERS, mittels einer Platinöse. Die Proben stammen vornehmlich von der Schleimhaut des Scheidendaches im caudalen Drittel der Scheide.

Das so gewonnene Zellmaterial wird auf sorgfältig entfetteten Objektträgern mit der Öse ausgestrichen, sogleich nach den vorstehenden Richtlinien fixiert und alsbald gefärbt.

II. Versuchsergebnisse

1. Tabellen

Um die im Gefolge der Hormoninjektionen aufgetretenen Veränderungen im Zellbild der Vaginalabstriche darzustellen, wurde für die jeweilige Wirkungsdauer der Hormonpräparate ein Zytogramm aufgestellt. Dieses zeigt nicht nur die qualitative, sondern auch die quantitative Zusammensetzung des Zellbildes der Vaginalschleimhaut und gibt Aufschluß über die Veränderungen dieses Zellbildes im Verlauf der untersuchten Periode und damit über die zyklischen Veränderungen am Vaginalepithel.

Da es aber nicht das Ziel dieser Arbeit ist, das Zellbild der Vaginalabstriche genau zu analysieren, sondern die Wirkung von Hormonen auf das Vaginalepithel untersucht werden soll, also im wesentlichen der Pyknose- und Acidophilieindex festzustellen ist, haben wir bei der Auswertung einige morphologisch und funktionell benachbarte Zelltypen zusammengefaßt, um die Darstellung übersichtlicher zu gestalten.

Als Grundlage der in den Zytogrammen graphisch darge-

stellten Veränderungen im Zellbild dienen Tabellen, die den prozentualen Anteil der einzelnen Zelltypen in den Abstrichpräparaten angeben. Wir zählen von jedem Abstrichpräparat 200 Epithelzellen aus. Die Präparate werden auf dem Kreutztisch des Mikroskops, links oben beginnend, von links nach rechts und, nachdem das Präparat um eine Gesichtsfeldbreite nach oben verschoben ist, von rechts nach links solange durchmustert, bis die Anzahl von 200 Epithelzellen gezählt ist. Beim Auszählen werden die Zellen nach ihren einzelnen Typen geordnet in ein vorher angefertigtes Schema eingetragen. Aus diesem Schema wird für jedes Präparat der prozentuale Anteil der einzelnen Zelltypen am Gesamtzellgehalt errechnet und die oben erwähnten Tabellen aufgestellt.

Anhand dieser Tabellen und unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen der Auszählung wurden die Zytogramme angefertigt. Auf die graphische Darstellung der Anteile der Erythrocyten und Leukocyten haben wir verzichtet, um die Übersichtlichkeit der Zytogramme nicht zu beeinträchtigen; wir haben jedoch das Auftreten von Erythrocyten und Leukocyten im Abstrich in die Tabellen eingetragen.

In den folgenden Abschnitten sind anhand der einzelnen Versuchsreihen die Ergebnisse dieser Arbeit dargestellt. Eine kurze Darstellung der klinischen Veränderungen am Genitale soll die aus den Zytogrammen ersichtlichen Veränderungen des Vaginalepithels ergänzen. Ein Zytogramm erstreckt sich jeweils über einen Zeitraum, der, in der Regel, einen Tag vor einer Hormoninjektion beginnt und mit dem Eintritt eines anoestrischen Abstrichbildes endet.

Wie oben bereits bemerkt, sind als charakteristische Merkmale der Hormonwirkung auf das Vaginalepithel der Pyknoseindex und der Acidophilieindex anzusehen, das heißt, der Prozentsatz der Zellen am Gesamtzellgehalt, der einen pyknotischen Kern bzw. acidophiles Cytoplasma aufweist. Zellen mit pyknotischem Kern sind die Zellen der Gruppen IIIb und IIIc, acidophiles Cytoplasma besitzen die Zellen der Gruppen IIIc und IIId. Im Anschluß an die graphische Darstellung wird

das Verhalten der genannten Zellgruppen beschrieben. Das Verhalten der Epithelzellen der tiefen und mittleren Lagen, also der Zellgruppen Ia, Ib, Ic und II sowie das der Zellgruppe IIIa, der Oberflächenzellen des Anoestrus, ist für die Darstellung der Hormonwirkung ohne Belang und bedarf keiner näheren Erläuterung. Von besonderer Bedeutung ist hingegen das Auftreten der Zellgruppe IIId, den Zellen mit acidophilem Cytoplasma und großem blasigem Kern.

Zur Methodik der Hormonapplikation ist folgendes zu sagen: Der Maßstab einer oestrogenen Wirkung der Hormonpräparate ist das Auftreten der Karyopyknose und der Acidophilie im Abstrichbild. Das Maximum an oestrogenen Wirksamkeit ist dann erreicht, wenn das Abstrichbild von einer vollkommenen Karyopyknose und einer entsprechenden Acidophilie beherrscht wird, ähnlich der, wie sie in der späten Follikelphase des normalen Cyclus vorliegt. Wir suchten deshalb durch Steigerung der Dosierung diejenige Dosis des jeweiligen Hormonpräparates zu finden, die ausreicht, eine vollständige Karyopyknose und Acidophilie des Abstrichbildes zu erzeugen. Bei den oestrogenen Hormonen ist dies auch gelungen. Nach Applikation androgener Hormone und der Hormone der Nebennierenrinde aber läßt sich, wie die folgenden Darstellungen zeigen werden, auch bei hoher Dosierung keine Veränderung des Bildes, insbesondere keine Acidophilie der Oberflächenzellen erzielen.

2. Protokolle und Zytogramme

a) Die Wirkung von Stilbenen auf das Vaginalepithel

aa) Cyren B

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Intervall seit letzter Brunst: 3 Monate

Verabfolgte Dosis: $1,0 \text{ cm}^3 =$
0,022 mg/kg Cyren B

Applikationsart: intramusculär

Applikationstag: 25.3.1955.

Protokoll: 24.3.: Vaginalschleimhaut blaßrosarot, glänzend, verhältnismäßig trocken.

26.3.: Die Vaginalschleimhaut ist blaßrosarot und spiegelnd.

28.3.: Die Scheidenschleimhaut ist blaßrot, feucht und zeigt eine geringe Felderung. Eine Schwellung der Vulva oder Ausfluß bestehen nicht.

29.3.: Die Felderung der Vaginalschleimhaut hat zugenommen; die Schleimhaut ist blaßrot und feucht, Ausfluß besteht jedoch nicht.

30.3.: Die Vaginalschleimhaut ist gefeldert, blaßrot und feucht. Die Hündin zeigt zwar Interesse für den Rüden, steht ihm aber nicht.

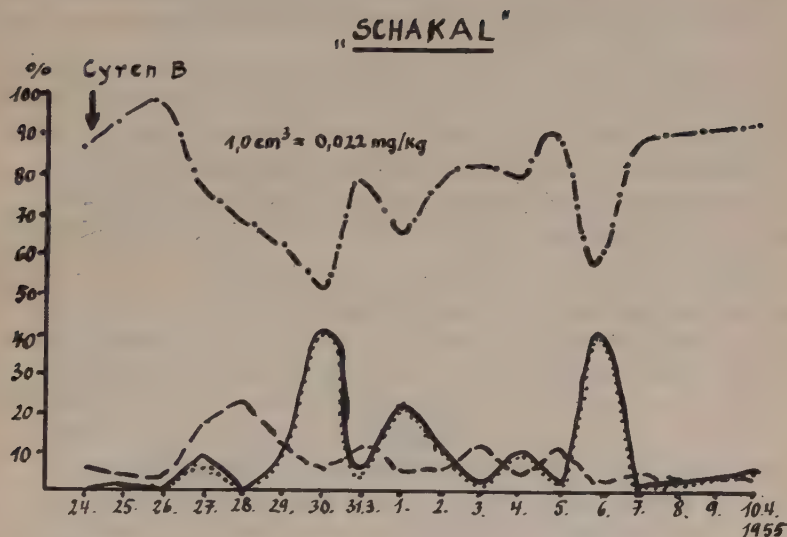
31.3.: Die Schwellung der Schleimhaut nimmt ab; ihre Farbe ist weiterhin blaßrot.

1.4.: Die Falten der Scheidenschleimhaut verstreichen; sie ist immer noch blaßrot, glänzend.

4.4.: Die Felderung der Scheidenschleimhaut ist nahezu verschwunden. Sie zeigt jetzt wieder eine blaßrosarote Farbe und ist matt glänzend.

6.4.: Die Scheidenschleimhaut ist glatt und stumpf, die Falten sind vollkommen verstrichen. Ihre Farbe ist rosarot.

Zytogramm I: *



Das Zytogramm nach Injektion von 1,0 ccm = 0,022 mg/kg Cyren B zeigt eine zweigipflige Acidophilie. Der erste Anstieg des Anteils acidophiler Zellen erfolgt am vierten Tag nach der Hormoninjektion. Er erreicht sein Maximum am 5. Tag (41%). Schon am 6. Tag sinkt der Acidophilieindex auf einen Wert unter 10%, erreicht am 7. Tag noch einmal 22% und liegt an den folgenden Tagen bei Werten um bzw. unter 10%, um am 12. Tag noch einmal 40% zu erreichen. Bemerkenswert ist, daß sowohl der erste als auch der zweite Anstieg des Acidophilieindex' im wesentlichen auf einer Zunahme von Zellen der Gruppe IIIId beruht.

* Die tabellarischen Grundlagen des Zytogramms sind beim Verfasser einzusehen.

Die Acidophilie gründet sich also vorwiegend auf Zellen der tiefen Schichten des Epithels mit acidophilem Plasma. Keratinisierte Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern treten während des gesamten untersuchten Zeitraums nur in Werten unter 5 % auf.

Der Pyknoseindex steigt schon am zweiten Tag nach der Injektion an und erreicht am 3. Tag mit 23% seinen Höhepunkt. Er fällt dann rasch wieder ab und steigt im folgenden nicht mehr über 15%. Wegen des geringen Anteils der Zellgruppe IIIc resultiert er fast ausschließlich aus Zellen des Typs IIIb.

Intermediärzellen mit invadierten Leukocyten (Typ Id) werden am 7. und 8. Tag (1%), sowie am 10. Tag (4%) beobachtet. RIECK und KRATZHELLER (1955) und KRATZHELLER (1956) haben diesen Zelltyp bei ihrer Untersuchung der zyklischen Veränderungen des Vaginalepithels der Hündin am Ende der Follikelphase gefunden. Sein Auftreten im Gefolge einer Acidophilie des Zellbildes steht in gutem Einklang mit den Verhältnissen im normalen Zyklus und läßt auch für den Fall einer künstlich hervorgerufenen Acidophilie auf erhöhte Abbauvorgänge im Epithel nach dem Abklingen der Acidophilie schließen.

Cyren B in der Dosierung von 0,022 mg/kg erzeugt bei unserer Versuchshündin am 5. und 12. Tag eine Zunahme der acidophilen Zellen. Der Acidophilieindex erreicht dabei Werte von 41 und 40%; die Zunahme erstreckt sich jeweils nur über einen Tag. Das Ansteigen der Acidophilie beruht im wesentlichen auf einer Zunahme der Zellen vom Typ IIId. Nicht verhornte Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern bedingen die Acidophilie, sondern acidophile Intermediärzellen mit blasigem Kern. In der verabfolgten Dosierung ruft demnach Cyren B lediglich eine überstürzte Reifung von Zellen der tieferen Schichten hervor, ohne daß es zur Ausbildung verhornter Oberflächenzellen kommt. Rüden werden zwar angelockt aber nicht angenommen. Die Erotisierung der Hündin

bleibt also aus oder ist unvollkommen.

Erläuterung der Zytogramme:

- _____ Acidophilie-Index (Zellgruppen IIIc
und IIId)
- - - - - Pyknose-Index (Zellgruppen IIIb
und IIIc)
- . . . - Basal-, Parabasalzellen und Zellen
des Stratum spinosum (Zellgruppen
Ia, b, c)
- Acidophile Zellen des Stratum spino-
sum (Zellgruppe IIId)

Foxterrierbastardhündin F i p s

Alter: 8 Jahre

Gewicht: 11 kg

Intervall seit letzter Brunst:
3 1/2 Monate

Verabfolgte Dosis: 1,0 cm³ =
0,045 mg/kg Cyren B.

Applikation: intramuskulär

Applikationstag: 25.3.1955.

Protokoll: 24.3.: Die Scheidenschleimhaut ist
blaßrosarot und mattglänzend.

25.3.: Der Scheidenschleimhautbe-
fund ist gegenüber dem Vortag nicht
verändert.

26.3.: Die Vaginalschleimhaut ist
blaßrosarot, feucht und glänzend.

28.3.: Beginnende, noch schwache
Felderung der Scheidenschleimhaut.
Sie ist blaßrot und sehr feucht.

29.3.: Die Vulva zeigt keine ödema-
töse Schwellung; es besteht kein
Ausfluß. Die Schwellung der Schei-
denschleimhaut hat zugenommen, sie
ist mäßig stark gefeldert, blaßrot

und feucht. Die Rüden zeigen Interesse für die Hündin, werden aber abgewiesen.

30.3.: Ausfluß aus der Vulva ist nicht wahrzunehmen. Die Schleimhaut ist stark gefeldert, blaßrot und sehr feucht. Die Rüden bekunden lebhaftes Interesse, sie werden aber von der Hündin nicht angenommen.

31.3.: Die Vulva zeigt keine ödematöse Schwellung; Ausfluß aus der Schamspalte wird nicht beobachtet. Die Schwellung der Scheidenschleimhaut ist seit dem Vortage zurückgegangen, doch ist ihre Farbe noch blaßrot, die Schleimhaut ist feucht und glänzend.

1.4.: Es besteht noch geringgradige Schwellung der Scheidenschleimhaut. Sie ist blaßrot und feucht-glänzend.

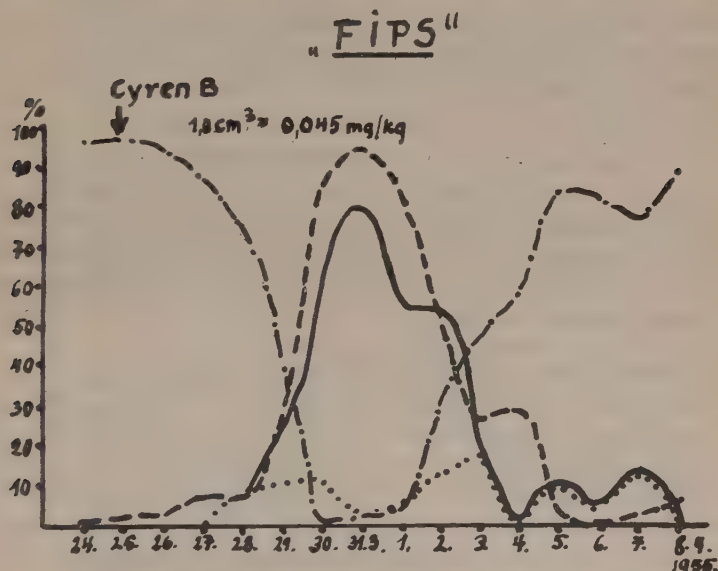
2.4.: Die Schleimhautfalten sind jetzt nahezu verstrichen. Die Schleimhaut zeigt eine blaßrote Farbe und ist feucht und spiegelnd. Das Interesse der Rüden an der Hündin ist völlig verschwunden.

6.4.: Die Schleimhautfalten sind vollkommen verstrichen. Die Scheidenschleimhaut ist glatt, blaßrosarot und verhältnismäßig trocken.

Das Zytogramm der vorstehenden Versuchshündin weist nach der i.m. Verabreichung von 0,045 mg/kg Cyren B eine starke Zunahme der acidophilen Zellen auf, die erstmalig am 3. Tag nach der Injektion im Abstrichbild erscheinen. An den folgenden Tagen steigt der Acidophilieindex ständig an und erreicht am 6. Tag mit 81% sein Maximum. Er sinkt schon am 7. Tag auf 58%, am 8. Tag auf 56%. Dann fällt die Kurve bis zu 1% am 10. Tag steil ab. An den folgenden Tagen übersteigt der Acidophilieindex Werte über 10% nicht mehr, lediglich am

13. Tag erreicht er noch einmal 14%.

Zytogramm II:



Acidophile Intermediärzellen sind am 3. Tag im Abstrichbild zu finden, einen Tag vor dem ersten Auftreten der verhornten Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern. Sie überschreiten aber während der gesamten untersuchten Periode niemals einen Anteil von 17%. Der steile Anstieg des Acidophilieindex vom 4. bis zum 6. Tag und der große Anteil von Acidophilen am Gesamtzellgehalt zwischen dem 4. und 8. Tag beruht vorwiegend auf Zellen vom Typ IIIc, den verhornten Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern.

Der Pyknoseindex zeigt einen nennenswerten Anstieg erstmalig am 4. Tag und hat am 6. Tag mit 95% seinen Höhepunkt. Er fällt dann bis zum 9. Tag kontinuierlich bis auf 27% ab, steigt am 10. Tag noch einmal auf 30%, um am 11. Tag auf 3% abzusinken. An den folgenden Tagen liegen Werte des Pyknoseindex stets unter 5%.

Der hohe Anteil der Zellen mit pyknotischem Kern zwischen dem 4. und 10. Tag beruht zum großen Teil auf dem Anstieg der Zellen vom Typ IIIc, der im selben Zeitraum erfolgt. Aber auch der Anteil der basophilen Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern (Typ IIIb) ist mit 35% am 5. Tag, 31% am 7. Tag und 30% am 10. Tag nicht unbedeutend.

Am 11. Tag, zwei Tage nach dem Abklingen der Acidophilie, erscheinen im Abstrich Intermediärzellen mit invadierten Leukocyten. Ihr Erscheinen stimmt auch in diesem Fall zeitlich mit dem Auftreten dieses Zelltyps im normalen Zyklus am Ende der Follikelphase überein.

Bei dieser Versuchshündin ruft Cyren B in der Dosierung von 0,045 mg/kg zwischen dem 3. und 9. Tag nach der Injektion eine Acidophilie des Abstrichbildes hervor. Am 6. Tag steigt der Acidophilieindex bis auf 81%. Da im selben Zeitraum die Kurve der Zellgruppe IIIc einen steilen Aufstieg bis auf 79% verzeichnet, handelt es sich um eine "echte Acidophilie".

Die Hormongabe in der bezeichneten Höhe bewirkt am 3. und 4. Tag post inj. eine unvollkommene Erotisierung des Tieres.

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Intervall seit letzter Brunst:

4 Monate

Verabfolgte Dosis: 2,0 cm³ =

0,045 mg/kg Cyren B

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 25.4.1955.

Protokoll: 25.4.: Die Scheidenschleimhaut ist glatt, blaßrosarot und mattglänzend.

27.4.: Die Vaginalschleimhaut zeigt eine geringgradige Faltenbildung;

sie ist gegenüber dem Vortag höher gerötet und feuchtglänzend.

28.4.: Eine ödematöse Schwellung der Vulva besteht nicht. Im ventralen Schamwinkel sind die Haare verklebt. Die Felle rung und Rötung der Scheidenschleimhaut hat weiter zugenommen; sie ist spiegelnd und sehr feucht.

29.4.: Im ventralen Schamwinkel ein Tropfen braun-rötlichen, blutigen Ausflusses. Vaginalschleimhaut ist rosarot, feucht und gefeldert.

30.4.: Rotbrauner, blutiger Ausfluß aus der Vulva, die Haare im ventralen Schamwinkel sind verklebt. Im Vaginallumen stark geschwollene Schleimhautwülste; die Schleimhauttäler sind mit blutigem Sekret gefüllt.

1.5.: Rötlich-blutiger Ausfluß aus der Schamspalte. Der Schleimhautbefund ist gegenüber dem Vortag unverändert.

3.5.: Eine Schwellung der Scham ist nicht zu beobachten, dagegen immer noch ein Tropfen eines rötlich-braunen Ausflusses im Schamwinkel. Die Schleimhaut ist stark gefeldert und gerötet; zwischen den Schleimhautfalten zeigt sich Blut.

4.5.: Im Schamwinkel ist kein Sekret tropfen mehr zu beobachten. Der Schleimhautbefund hat sich gegenüber dem Vortage nicht verändert.

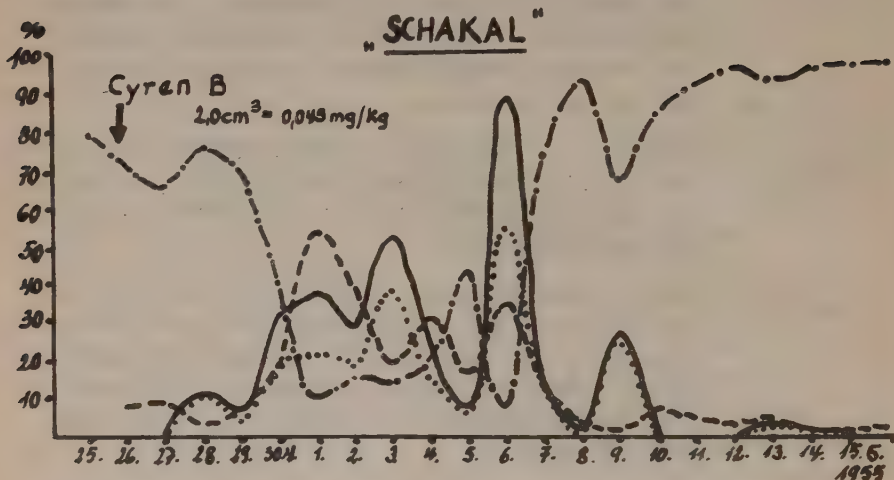
6.5.: Kein Ausfluß mehr. Die Schleimhautfalten verstreichen.

7.5.: Schleimhautfelderung völlig verstrichen. Die Schleimhaut ist blaßrosa und mattglänzend.

9.5.: Vaginalschleimhaut ungefeldert,

glatt, blaßrosa und matt; verhältnismäßig trocken.

Zytogramm III:



Das Zytogramm dieser Versuchshündin nach Injektion von 0,045 mg/kg Cyren B ist gekennzeichnet durch einen dreimaligen Anstieg sowohl des Acidophilieindex als auch des Pyknoseindex. Acidophile Zellen erscheinen erstmalig am dritten Tag im Ausstrichbild. Am 6. Tag erfolgt ein Anstieg des Acidophilieindex auf 38%, und nach einem Absinken der Kurve bis auf 29% am 7. Tag erfolgt am 8. Tag ein erneuter Anstieg bis auf 53%. Darauf fällt der Acidophilieindex auf 7% am 10. Tag, um nach einem steilen Anstieg am 11. Tag mit 89% seinen Höhepunkt zu erreichen. Schon am 12. Tag sinkt er aber wieder auf 14% ab, und erreicht an den folgenden Tagen keine nennenswerten Werte mehr. Bei einer Analyse der Acidophilie-Kurve fällt auf, daß der Zelltyp IIIId zeitlich nicht vor dem Zelltyp IIIC in Erscheinung tritt, sondern am selben Tage, und daß die prozentualen Werte des Typs IIIC in keiner Phase der Untersuchungsperiode die Werte des Typs IIIId erreichen, sondern stets unter diesen bleiben.

Der Pyknoseindex verzeichnet am 6. Tag einen Anstieg auf 54%, fällt dann bis auf 19% am 8. Tag und steigt am 9. Tag wieder auf 31% an. Nach einem Absinken auf 16% am 10. Tag erreicht er am 11. Tag noch einmal 45% und fällt dann rasch ab. Die beiden ersten Spitzenwerte des Pyknoseindex kommen in Abhängigkeit von einem Ansteigen des Zelltyps IIIb zustande; lediglich der dritte Anstieg am 11. Tag erfolgt auf Grund einer Zunahme des Typs IIIc. Schon am 9. Tag, also nach dem zweiten, und zwei Tage vor dem dritten und letzten Maximum des Acidophilieindex, erscheint im Abstrichbild der Zelltyp Id. Die Intermediärzellen mit invadierten Leukozyten bilden am 10. Tag mit 8% einen nicht unwesentlichen Anteil am Gesamtzellgehalt, gehen aber an den nächsten beiden Tagen auf 3 bzw. 1% zurück.

Cyren B erzeugt im Abstrichbild dieser Hündin in der Dosierung von 0,045 mg/kg zwischen dem 5. und 11. Tag nach der i.m. Applikation eine dreigipflige Acidophilie, die am 11. Tag mit 89% ihr Maximum erreicht. Ebenfalls zwischen dem 5. und 11. Tag zeigt der Pyknoseindex beträchtliche Werte; er erreicht sein Maximum schon am 6. Tag mit 54%.

Obwohl zwischen dem 4. und 8. Tag blutiger Scheidenausfluß zu beobachten war, zeigten die Rüden kein Interesse für die Hündin.

Foxterrierbastardhündin F i p s

Alter: 8 Jahre

Gewicht: 11 kg

Intervall seit letzter Brunst: 4 1/2
Monate

Verabfolgte Dosis: 2,0 cm³ = 0,09 mg/kg
Cyren B

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 2.5.1955.

Protokoll: 30.4.: Die Scheidenschleimhaut ist glatt, blaßrosa und mattglänzend.

2.5.: Der Schleimhautbefund hat sich gegenüber dem Vortag nicht verändert.

3.5.: Veränderungen am äußeren Genitale sind nicht zu beobachten. Die Schleimhaut zeigt beginnende Felerung und ist schwach gerötet.

6.5.: Zunehmende Faltenbildung der Schleimhaut, die eine blaßrote Farbe angenommen hat; Schleimhauttäler sind blutgefüllt, Ausfluß besteht aber noch nicht.

7.5.: Im ventralen Schamwinkel sind die Haare verklebt. Die Scheidenschleimhaut zeigt starke Felerung und blaßrote Farbe. Blutaustritt ins Scheidenlumen.

9.5.: Blutiger Sekrettropfen im ventralen Schamwinkel. Der Schleimhautbefund entspricht dem vom 7.5.

10.5.: Die Scham ist ödematös geschwollen, es besteht rotbrauner, blutiger Ausfluß. Im Scheidenlumen starke Schleimhautfalten, in den Schleimhauttälern Blutaustritt; Farbe der Schleimhaut blaßrot.

12.5.: Vulva vergrößert, der blutige Ausfluß ist noch zu beobachten, Schleimhautbefund gleichbleibend.

14.5.: Die ödematöse Schwellung der Vulva ist zurückgegangen, im ventralen Schamwinkel ein hellroter Sekrettropfen. Die Falten der Vaginalschleimhaut beginnen zu verstreichen; noch geringgradiger Blutaustritt ins Scheidenlumen.

16.5.: Die Scham ist nicht mehr ge-

schwellen, kein Ausfluß mehr zu beobachten. Schleimhautfalten verstreichend, nur noch wenig Blut im Scheidenlumen. Die Hündin steht dem Rüden und wird belegt!

17.5.: Die Hündin akzeptiert den Rüden und wird gedeckt!

20.5.: Wenig hellrötlich-brauner Ausfluß. Die blaßrote Schleimhaut ist immer noch multipel gefeldert! Der Blutaustritt in die Täler zwischen den Schleimhautfalten besteht fort.

21.5.: Immer noch geringgradiger Ausfluß, der jetzt blaßrot, fast klar ist. Der Schleimhautbefund entspricht dem von gestern.

25.5.: Kein Ausfluß mehr zu beobachten. Die Vaginalschleimhaut ist blaßrosa, ihre Falten sind nahezu vollkommen verstrichen.

28.5.: Kein Ausfluß. Die Falten der Scheidenschleimhaut sind verschwunden, sie hat wieder eine blaßrosa Farbe angenommen und ist mattglänzend.

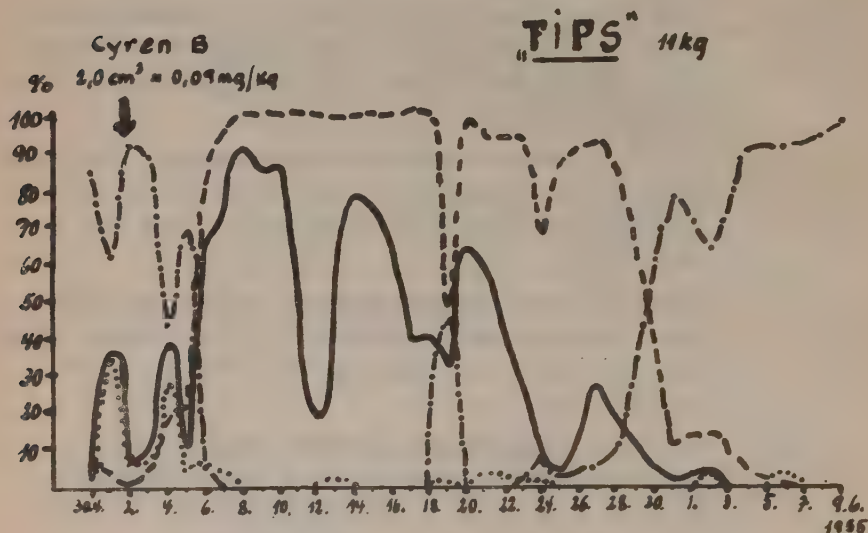
31.5.: Schleimhaut glatt, blaßrosa und verhältnismäßig trocken.

Beim Betrachten des Zytogramms IV fallen zwei bemerkenswerte Faktoren auf: 1. Die außergewöhnlich langandauernde Einwirkung der oestrogenen Wirkung auf das Vaginalepithel und 2. die hohen Werte, die der Pyknoseindex, aber auch der Acidophilieindex über einen verhältnismäßig langen Zeitraum beibehält.

Bereits am 2. Tag nach der i.m. Injektion von 0,09 mg/kg Cyren B steigt der Acidophilieindex vorübergehend auf 38% an, fällt aber am 3. Tag wieder. Zwischen dem 4. und 23. Tag weist der

Acidophilieindex in einer dreigipfligen Kurve ganz beträchtliche Werte auf. Der Höhepunkt des ersten Anstiegs fällt mit 91% auf den 6. Tag, der des zweiten Anstiegs mit 78% auf den 12. Tag, und der des dritten Anstiegs mit 65% auf den 17. Tag.

Zytogramm IV:



Abgesehen von dem Anstieg am 2. Tag, dem eine Zunahme der acidophilen Intermediärzellen zugrunde liegt, beruht die Acidophilie ausschließlich auf verhornten Superficialzellen.

Das hohe Maß der oestrogenen Wirkung beweist neben dem Acidophilieindex auch der Pyknoseindex, der vom 6. Tag ab, an dem er 100% erreicht, das Abstrichbild vollkommen beherrscht. Zwischen dem 6. und dem 25. Tag bestimmen Zellen mit pyknotischem Kern, abgesehen vom 17. und 22. Tag, eindeutig das Bild. Erst nach dem 25. Tag geht der Pyknoseindex wieder zurück, und Basal- und Parabasalzellen treten wieder gehäuft in Erscheinung.

Bis zum 20. Tag tragen vorwiegend Zellen vom Typ IIIc zur Bildung des Pyknoseindex bei, später ist es die Zellgruppe IIIb, die maßgeblich am Zustandekommen des hohen Pyknosewertes beteiligt ist.

Die dreigipflige Acidophilie, die 0,09 mg/kg Cyren B bei dieser Hündin erzeugt, setzt am 4. Tag post inj. ein und endet am 19. Tag. Sie erreicht ihren Höhepunkt am 6. Tag mit 91%. Analog mit der Acidophilie setzt am 4. Tag auch der Anstieg des Pyknoseindex ein, der zwischen dem 6. und 16. Tag mit 100% das Abstrichbild eindeutig beherrscht, und dann auch im folgenden bis zum 25. Tag Werte über 90% aufweist. Die Stärke der oestrogenen Wirkung dokumentiert sich klar in der Tatsache, daß die Hündin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, am 14. und 15. Tag, den Rüden akzeptiert und belegt wird.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 7 Monaten beidseitig ovariectomiert.

Verabfolgte Dosis: $0,5 \text{ cm}^3 = 0,02 \text{ mg/kg}$
Cyren B

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 4.10.1955.

Protokoll: 4.10.: Die Scheidenschleimhaut ist glatt, blaßrosa und mattglänzend.

6.10.: Geringgradige Felderung der Schleimhaut, die von blaßroter Farbe und spiegelnd ist.

7.10.: Die Schleimhaut weist mäßig hohe Längs- und Querfalten auf; ihre Farbe ist blaßrot.

9.10.: Der Schleimhautbefund entspricht dem vom 7.10.

11.10.: Im ventralen Schamwinkel ist ein klarer Sekretröpfchen sichtbar.

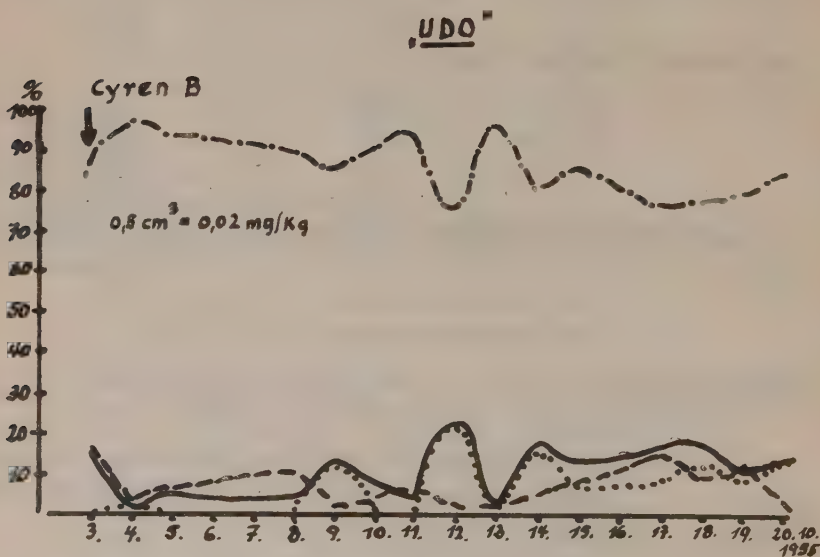
Schleimhaut noch geringgradig gefeldert, blaßrot und feucht.

13.10.: Klarer wässriger Ausfluß in geringer Menge. Schleimhaut zeigt immer noch geringe Felderung. Sie ist blaßrot und feucht-glänzend.

16.10.: Ausfluß wird nicht mehr beobachtet. Die Falten der blaßroten und matt-glänzenden Schleimhaut verstreichen.

19.10.: Scheidenschleimhaut blaßrot, glatt und trocken.

Zytogramm V:



Eine ausgeprägte oestrogene Wirkung auf das Vaginalepithel ist aus dem Zytogramm nicht zu ersehen; jedoch dokumentiert sich die Wirkung der Hormongabe in einem, wenn auch nicht sehr auffallenden Anstieg, sowohl des Acidophilie-, als auch des Pyknoseindex. Am 5. Tag nach der Injek-

tion kommt es zum ersten Male zu einer nennenswerten Zunahme der acidophilen Zellen (13%). Der zweite und stärkste Anstieg erfolgt am 8. Tag mit 23%. Nach einem erneuten Rückgang bleibt der Acidophilieindex zwischen dem 10. und 14. Tag ziemlich konstant zwischen 15 und 18%. Der Pyknoseindex erreicht am 4. Tag 10%, hält sich aber dann bis zum 10. Tag bei Werten um und unter 5%, und steigt dann bis zum 13. Tag, an dem er 15% erreicht, kontinuierlich an. Nach dem 15. Tag (12%) geht der Pyknoseindex wieder zurück. Es sind vornehmlich acidophile Intermediärzellen vom Typ III d, die den Wert des Acidophilieindex bestimmen. Lediglich am 13. Tag tritt die Zellgruppe III c mit 9% stärker in Erscheinung. Auch hier finden wir nach dem Abfall der Acidophilie am 15. Tag Zellen vom Typ Id im Ausstrich. Eine Erotisierung des Tieres wird nicht beobachtet; sie war nach dem Bild des Zytogramms auch nicht zu erwarten.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 7 Monaten beiderseitig ovariektomiert.

Verabfolgte Dosis: $1,0 \text{ cm}^3 = 0,04 \text{ mg/kg}$

Cyren B

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 22.10.1955.

Protokoll: 22.10.: Vaginalschleimhaut ist glatt, blaßrosarot, mattglänzend.

23.10.: Schleimhaut blaßrosa. Im Vaginallumen wässrig-schleimiges Sekret.

24.10.: Die Schleimhaut zeigt beginnende multiple Felderung; ihre Farbe ist blaßrot.

26.10.: Schleimhaut blaßrot, mit schwacher Felderung. Im Scheidenlumen zäh-schleimiges, klares Sekret.

27.10.: Am ventralen Schamwinkel ist ein Tropfen blutigen Sekrets zu beobachten. Die mäßig stark gefelderte Schleimhaut besitzt eine blaßrote Farbe; in die Schleimhauttäler ist Blut ausgetreten.

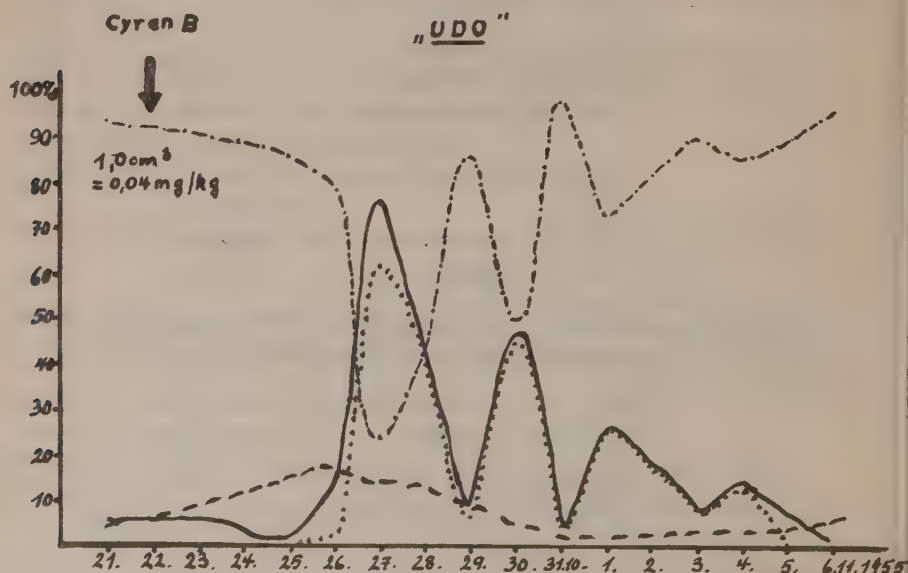
28.10.: Geringgradiger hellroter Ausfluß aus der Scham. Die Schleimhaut ist in hohe Längs- und Querfalten gelegt; zwischen den Falten blutiges Sekret.

30.10.: Ausfluß ist nicht mehr zu beobachten. Die Schleimhaut ist mäßig gefeldert und blaßrot.

2.11.: Die Falten der Vaginalschleimhaut verstreichen; ihre Farbe ist hellrosa.

5.11.: Schleimhautfalten sind vollkommen verstrichen. Schleimhaut hellrosa und wenig feucht.

Zytogramm VI:



Der oestrogene Einfluß von Cyren B dokumentiert sich im Zytogramm dieser Hündin in einer ausgeprägten Zunahme der Acidophilie, während der Pyknoseindex nur verhältnismäßig niedere Werte erreicht. Der Anstieg des Acidophilieindex beginnt am 4. Tag nach der Injektion. Zwischen dem 4. und 11. Tag beschreibt der Acidophilieindex eine dreigipflige Kurve, deren Spitzen am 5. Tag (mit 76% zugleich das Maximum), am 8. Tag (47%) und am 10. Tag (26%) liegen.

Die Analyse des Acidophilieindex zeigt, daß hauptsächlich acidophile Intermediärzellen am Zustandekommen der Acidophilie beteiligt sind, lediglich an dem hohen Anstieg des 5. Tages sind verhornte Oberflächenzellen mit 14% stärker beteiligt.

Der Pyknoseindex hat sein Maximum am 4. Tag mit 17% und fällt dann bis zum 9. Tag kontinuierlich ab. An seinem Zustandekommen sind die Zellgruppen IIIb und IIIc ungefähr zu gleichen Teilen beteiligt. Ein Auftreten des Zelltyps Id konnte zu keiner Phase der untersuchten Periode beobachtet werden.

0,04 mg/kg Cyren B bewirken im Zytogramm dieser kastrierten Hündin zwischen dem 4. und 11. Tag eine Acidophilie, mit dem Bild einer dreigipfligen Kurve. Ihren höchsten Wert erreichen die acidophilen Zellen am 5. Tag mit 76%. der blutige Fluor, der am 5. und 6. Tag beobachtet werden konnte, fällt zeitlich mit dem ersten und ausgeprägtesten Anstieg der Acidophilie zusammen. Ein Interesse der Rüden für die Hündin konnte nicht beobachtet werden.

Deutsche Schäferhündin **S a s s a**

Alter: 9 Jahre

Gewicht: 26 kg

Intervall seit letzter Brunst: 6 Wochen

Verabfolgte Dosis: $2,0 \text{ cm}^3 = 0,38 \text{ mg/kg}$

Cyren B

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 1.6.1957.

Protokoll: 31.5.: Scheidenschleimhaut blaßrosa, feucht-glänzend und in Längsfalten gelegt.

1.6.: Vaginalschleimhaut längsgefaltet, blaßrosa und sehr feucht.

2.6.: Die blaßrote, feuchte Scheidenschleimhaut zeigt beginnende, noch geringgradige Felderung.

3.6.: Ausgeprägte Felderung der Vaginalschleimhaut, die sehr feucht ist.

4.6.: Die Vulva hat an Umfang zugenommen, gesteigerte Sekretion seröser Flüssigkeit in der Scheide. Schleimhautfalten ragen ins Scheidenlumen vor.

5.6.: Schwellung der Scham. Starke Faltenbildung der Vaginalschleimhaut, die sehr feucht ist.

6.6.: Befund gegenüber dem Vortage nicht verändert.

7.6.: Schwellung der Scham wird geringer. Die Falten der Vaginalschleimhaut sind nicht mehr so hoch, wie an den vorhergehenden Tagen; zwischen den Schleimhautfalten blutiges Sekret.

8.6.: Die Vulva ist nur noch wenig vergrößert. Multiple Felderung der Vaginalschleimhaut, deren Krypten mit blutigem Sekret gefüllt sind.

10.6.: Die Scham hat wieder ihre normale Größe erreicht. Noch geringgradige Felderung der Scheidenschleimhaut, zwischen den Falten blutiges Sekret. Rüden zeigen lebhaftes Interesse, die Hündin gestattet jedoch den Deckakt nicht.

11.6.: Hellroter, wässriger Ausfluß. Scheidenschleimhaut zeigt geringe Felderung, ihre Faltentäler sind blutgefüllt. Starkes Interesse der Hündin am Rüden, nicht umgekehrt! "Positive Erotisierung".

12.6.: Wässriger, hellroter Ausfluß. Multiple Felderung der Scheidenschleimhaut, in den Schleimhauttälern blutiges Sekret.

13.6.: Ausfluß läßt sich nicht beobachten. Vaginalschleimhaut zeigt unveränderte Felderung, ihre Täler sind mit Blut gefüllt. Nach wie vor Attraktion des Rüden, doch gestattet die Hündin den Deckakt nicht.

14.6.: Schleimhautfelderung besteht weiter.

16.6.: Seröser, braun-rötlicher Ausfluß in geringer Menge. Vaginalschleimhaut zeigt multiple Felderung; zwischen den Schleimhautfalten Austritt blutigen Sekrets.

18.6.: Rotbrauner, seröser Ausfluß. Zustand des Vaginalepithels unverändert. Immer noch Attraktion des Rüden, die Hündin steht aber nicht zum Deckakt.

19.6.: Ausfluß wird nicht wahrgenommen. Vaginalschleimhaut immer noch gefeldert.

21.6.: Bräunlich-roter Ausfluß. Zustand

des Vaginalepithels entspricht dem vom 19.6.

23.6.: Kein Ausfluß wahrzunehmen. Die Falten der feuchten Scheidenschleimhaut verstreichen.

25.6.: Schleimhautfelderung fast verstrichen; Vaginalschleimhaut ist mattglänzend und hellrot.

28.6.: Die Felderung der blaßroten Scheidenschleimhaut ist völlig verstrichen.

1.7.: Der Zustand der Scheidenschleimhaut ist unverändert.

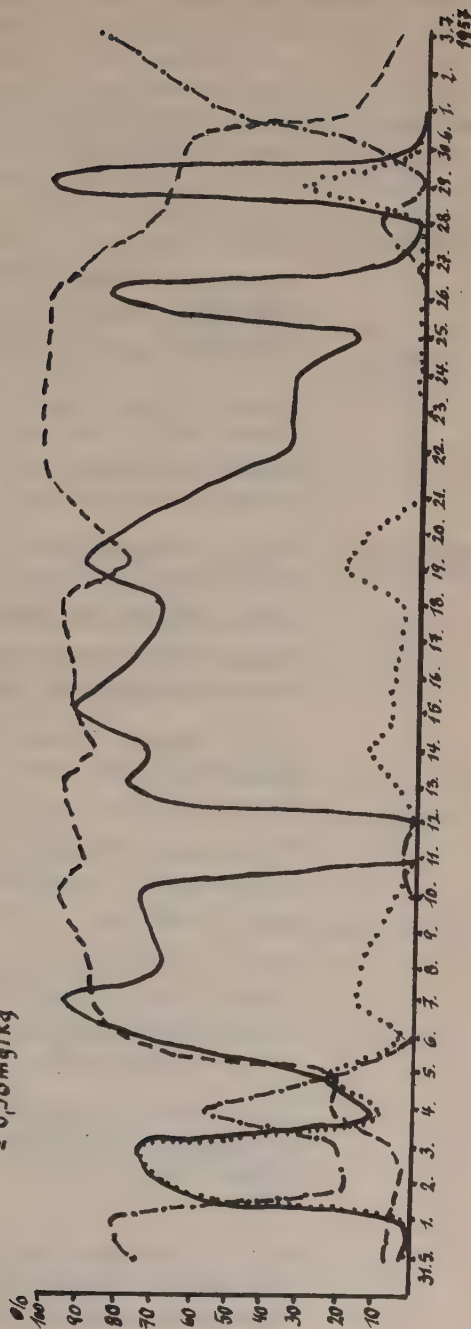
0,38 mg/kg Cyren B üben auf das Vaginalepithel dieser Hündin eine intensive und sich über einen verhältnismäßig langen Zeitraum erstreckende oestrogene Wirkung aus. Schon am 1. und 2.Tag post inj. verzeichnet der Anteil der acidophilen Zellen am Gesamtzellgehalt mit 66 und 74% ganz erhebliche Werte. Zwischen dem 5. und 20. Tag beträgt der Acidophilieindex, lediglich mit Ausnahme des 11. und 12. Tages, stets Werte über 70%, am 7., 14. und 18. Tage sogar solche, die über 90% liegen. Dann fällt der Acidophilieindex allmählich ab, steigt aber am 25. und am 28. Tag noch einmal vorübergehend auf 84 bzw. 100% an. Der Anstieg am 1. und 2. Tag beruht ausschließlich auf acidophilen Zellen der Zellgruppe IIIId. Späterhin ist die Gruppe der acidophilen Oberflächenzellen (IIIc) maßgeblich an der Bildung des Acidophilieindex beteiligt.

Karyopyknotische Zellen treten erstmalig am 3. Tag nach der Injektion in Erscheinung. Zwischen dem 5. und 26. Tag beherrschen diese Zellen eindeutig das Abstrichbild, vom 20. bis zum 22.Tag weisen sogar sämtliche Zellen des Vaginalabstriches einen pyknotischen Kern auf.

ZytoGramm VII:

"SASCHA"

2,0cm³ Cyren B
= 0,38mg/kg



Intermediärzellen vom Typ Id lassen sich am 27., 29. und 31. Tag beobachten. Zwischen dem 9. und 17. Tag, also zu einem Zeitraum, zu dem die Acidophilie des Abstrichbildes ihre höchsten Werte aufweist, zeigt die Hündin eine deutliche, aber unvollkommene Erotisierung.

Boxerhündin A n k a

Alter: 2 Jahre

Gewicht: 22 kg

Intervall seit letzter Brunst: 6 Wochen

Verabfolgte Dosis: $2,0 \text{ cm}^3 = 0,45 \text{ mg/kg}$
Cyren B

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 1.6.1957.

Protokoll:

31.5.: Vaginalschleimhaut blaßrosa-rot, feucht, spiegelnd, in niedere Längsfalten gelegt.

1.6.: Der Zustand der Scheidenschleimhaut entspricht dem vom Vortag.

2.6.: Beginnende Felderung der Vaginalschleimhaut, die blaßrosa und sehr feucht ist.

3.6.: Der Grad der Felderung hat sich verstärkt, die Schleimhaut ist glänzend und feucht.

4.6.: Multiple Faltenbildung der Scheidenschleimhaut. Im Vaginallumen zäh-schleimiges, klares Sekret. Die Vulva ist vergrößert.

5.6.: Die Vulva ist stark geschwollen. Schleimhautfalten ragen ins Vaginallumen vor; zäh-schleimiges Sekret in der Scheide.

6.6.: Starke Umfangsvermehrung der Scham. Multiple Felderung der blaßroten und trockenen Vaginalschleimhaut.

8.6.: Vulva immer noch vergrößert; der Zustand der Scheidenschleimhaut ist unverändert.

10.6.: Die Scham ist noch geringgradig vergrößert. Im ventralen Schamwinkel ein trüber, seröser Sekrettropfen. Die Scheidenschleimhaut zeigt geringe Felderung. Rüden bekunden Interesse, werden aber abgewiesen.

12.6.: Die Schwellung der Scham ist zurückgegangen. Die Vaginalschleimhaut zeigt immer noch starke Felderung.

13.6.: Abnehmende Felderung der Vaginalschleimhaut. Attraktion des Rüden; Hündin gestattet jedoch den Deckakt nicht.

14.6.: Felderung der Vaginalschleimhaut verstreichend. Sie zeigt blaßrote Farbe.

16.6.: Scheidenschleimhaut blaßrosa, feucht und ungefleckt. Rüden zeigen Interesse für die Hündin, sie werden aber nicht akzeptiert.

18.6.: Der Befund entspricht dem vom 16.6.

22.6.: Graugelblicher, schleimiger Ausfluß in geringer Menge. Der Zustand des Vaginalepithels ist unverändert.

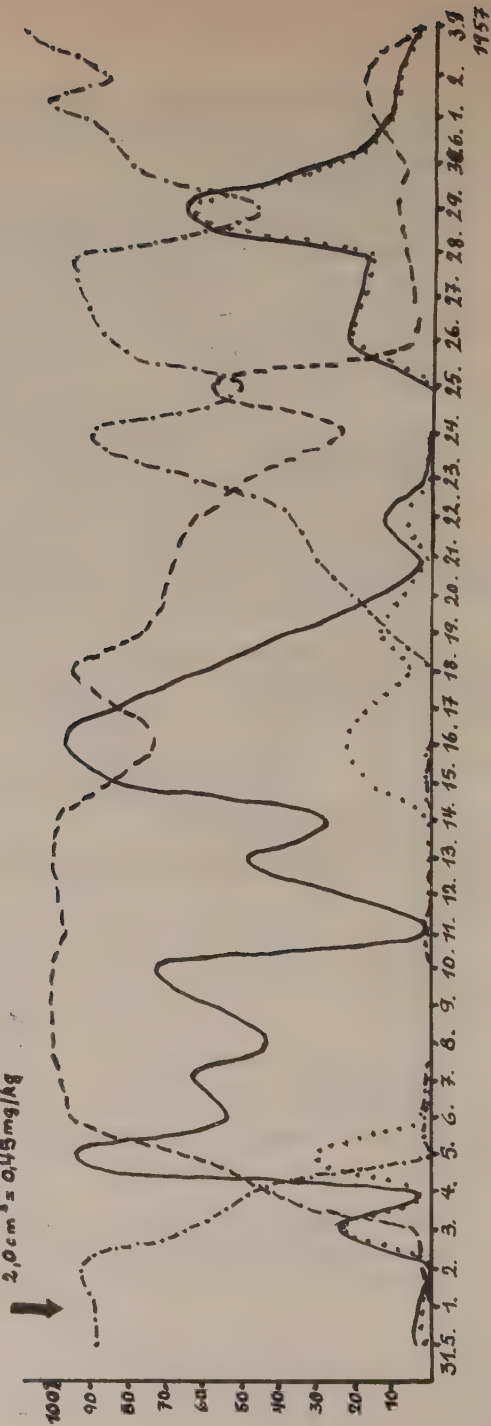
25.6.: Kein Ausfluß. Scheidenschleimhaut hellrosa, feucht und in niedere Längsfalten gelegt.

28.6.: Vaginalschleimhaut blaßrosarot und feucht glänzend.

2.7.: Das Bild der Scheidenschleimhaut hat sich nicht verändert.

Zytogramm VIII:

Cyren B
 2,0 cm³ = 0,49 mg/kg
 "ANKA"



Cyren B in der Dosierung von 0,45 mg/kg entfaltet eine intensive oestrogene Wirkung, die für die Dauer von fast 30 Tagen anhält. Die Kurve, die den Anteil der acidophilen Zellen am Gesamtzellgehalt darstellt, läßt drei Phasen erkennen, in denen zeitlich nacheinander acidophile Zellen im Abstrichbild auftreten. Auf einen geringen Anstieg des Acidophilieindex am 2. Tag (24%) folgt die erste Phase zwischen dem 4. und 10. Tag. In diesem Zeitraum steigt der Acidophilieindex am 4. Tag auf 94% und verzeichnet am 6. Tag 63% bzw. am 9. Tag 73%. Die zweite Phase zwischen dem 11. und 20. Tag bringt am 15. Tag mit 97% den höchsten Anteil der acidophilen Zellen. Zwischen dem 25. und 30. Tag erscheinen noch einmal, am 28. Tag mit einem Anteil von 55%, acidophile Zellen im Abstrichbild. Am 2. Tag und zwischen dem 25. und 30. Tag sind es ausschliesslich acidophile Intermediärzellen, die zur Bildung des Acidophilieindex beitragen, während sich dieser in der ersten und zweiten Phase des Auftretens acidophiler Zellen vorwiegend auf den Anteil der keratinisierten Oberflächenzellen gründet.

Zellen mit pyknotischem Kern beherrschen zwischen dem 4. und dem 20. Tage mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit das Ausstrichsbild, wobei am 7. bis 9. Tag und am 12. Tag ein 100%iger Pyknoseindex registriert wird. Nach dem 24. Tag, an dem die karyopyknotischen Zellen noch einmal 49% aller Zellen stellen, treten diese nicht mehr mit einem bemerkenswerten Anteil in Erscheinung.

bb. Sexocretin für Großtiere

Deutsche Schäferhündin E d d a

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 29 kg

Die Hündin hat vor 2 Monaten geworfen.

Verabfolgte Dosis: $0,5 \text{ cm}^3 = 0,17 \text{ mg/kg}$

Sexocretin für Großtiere

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 11.10.1956.

Protokoll: 10.10.: Die Scheidenschleimhaut ist in
niedere Längsfalten gelegt; sie ist
blaßrosarot und glänzend.

12.10.: Der Befund der Schleimhaut ent-
spricht dem vom 10.10.

13.10.: Schleimhaut weist geringgradige
Längsfaltung auf; sie ist blaßrosa und
feucht glänzend.

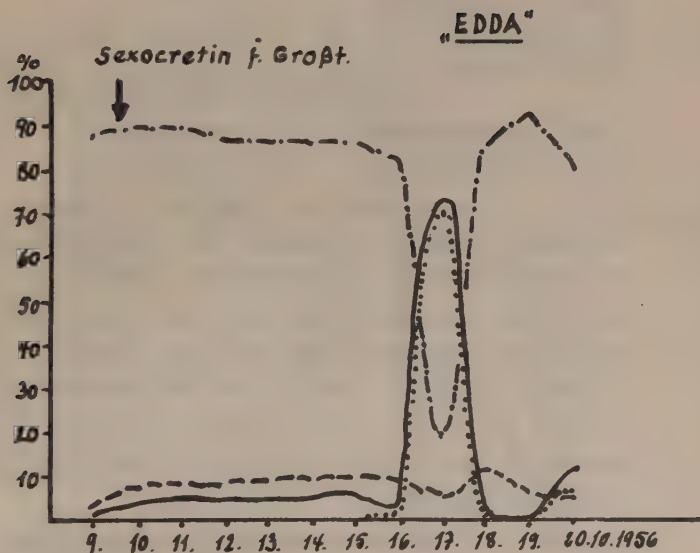
15.10.: Das Bild der Vaginalschleimhaut
hat sich gegenüber dem 13.10. nicht
verändert.

16.10.: Ausfluß wird nicht beobachtet.
Die Scheidenschleimhaut zeigt niedere
Längsfalten, ihre Farbe: blaßrosa. Im
Vaginallumen wenig klares Sekret.

18.10.: Ausfluß ist nicht zu beobachten.
Auf der blaßrosaroten Scheidenschleim-
haut wird klares, zähschleimiges Sekret
beobachtet.

20.10.: Schleimhaut blaßrosa; im Vagi-
nallumen klares, zähschleimiges Sekret
in geringer Menge.

Zytogramm IX:



0, 17 mg/kg Sexocretin für Großtiere erzeugt eine sich nur über einen Tag erstreckende, allerdings mit 74% recht beträchtliche Acidophilie. Der Anstieg des Acidophilieindex erfolgt am 6. Tag nach der Injektion. Es sind fast ausschließlich Zellen der Gruppe IIIId, die hier den Anstieg der Acidophilie bedingen.

Zellen mit pyknotischem Kern treten während des untersuchten Zeitraums, außer am 7. Tag, an dem sie 12% erreichen, nur in Werten um bzw. unter 10% auf. Intermediärzellen mit invadierten Leukozyten werden nicht beobachtet.

Eine Erotisierung des Tieres findet nicht statt; das makroskopische Bild der Vaginalschleimhaut bleibt unverändert.

Deutsche Schäferhündin D o l l y

Alter: 9 Jahre

Gewicht: 26 kg

Die Hündin hat vor 2 Monaten geworfen

Verabfolgte Dosis: $0,5 \text{ cm}^3 = 0,19 \text{ mg/kg}$

Sexocretin f. Großtiere

Applikationsart: intramuskulär

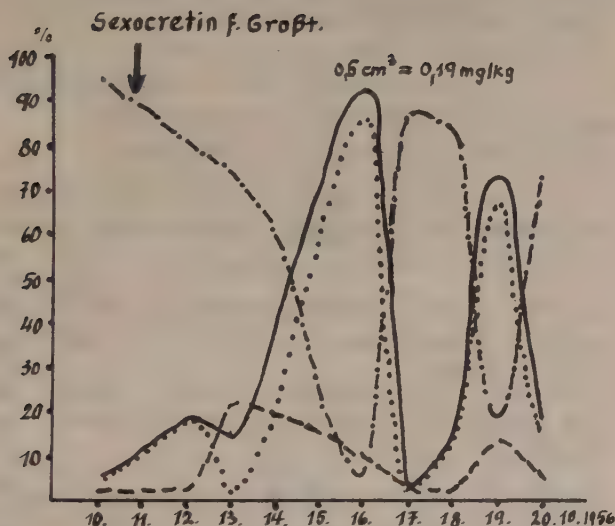
Applikationstag: 11.10.1956.

- Protokoll: 10.10.: Scheidenschleimhaut glatt, blaßrosa und glänzend. Im Vaginallumen klares Sekret in geringer Menge.
- 12.10.: Schleimhaut ist blaßrot und in niedere Längsfalten gelegt. Wenig wässriges, klares Sekret im Vaginallumen.
- 13.10.: Schleimhautbefund nicht verändert. Zwischen den Schleimhautfalten zähschleimiges, klares Sekret.
- 15.10.: Die Scheidenschleimhaut ist blaßrot und in geringgradige Längsfalten gelegt. Klares, schleimiges Sekret im Vaginallumen.
- 17.10.: Die Adspektion der Scheide zeigt dasselbe Bild wie am 15.10.
- 19.10.: Die Schleimhaut weist niedere Längsfalten auf. Sie ist blaßrosa und spiegelnd.

Im Abstrichbild dieser Hündin gibt ein zweimaliger Anstieg des Acidophilieindex Aufschluß über den Grad der oestrogenen Wirkung von $0,19 \text{ mg/kg}$ Sexocretin für Großtiere. Mit dem 3. Tag nach der Injektion setzt eine Zunahme der acidophilen Zellen ein, die bis zum 5. Tage anhält. Mit 93% beherrschen zu diesem Zeitpunkt die acidophilen Zellen klar das Abstrichbild. Nachdem die Acidophilie am 6. Tag wieder auf 3% abgesunken ist, nimmt sie an den beiden folgenden Tagen erneut zu und erlangt am 8. Tag mit 74% einen zweiten Höhepunkt.

Zytogramm X:

„DOLLY.“



Verhornte Superficialzellen vom Typ IIIc finden sich nur am 2. und 4. Tag mit 12 bzw. 14%. Die starken Anstiege der Acidophilie werden im wesentlichen durch die Zellgruppe IIId bedingt. Es zeigt sich, daß die verabreichte Hormonmenge nicht ausreicht, eine vollkommene Keratinisierung der Oberflächenzellen zu erzielen, sondern nur eine überstürzte Reifung von Zellen der tieferen Lagen bedingt.

Der Fyknoseindex hat mit 22% seinen Höhepunkt schon am 2. Tag. Dann sinkt er bis zum 7. Tag gleichmäßig ab. Der 8. Tag bringt noch einmal einen Anstieg auf 14%.

Deutsche Schäferhündin E d d a

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 29 kg

Die Hündin hat vor 2 1/2 Monaten geworfen.

Verabfolgte Dosis: $1,0 \text{ cm}^3 = 0,34 \text{ mg/kg}$
Sexocretin für Großtiere.

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 23.10.1956.

Protokoll: 23.10.: Die Scheidenschleimhaut ist geringgradig längsgefaltet, hellrosa und verhältnismäßig trocken.

24.10.: Bei der Adspektion der Scheide zeigt sich dasselbe Bild wie am Vortag.

26.10.: Vaginalschleimhaut zeigt geringe Längsfaltung; sie ist blaßrot und feuchtglänzend.

28.10.: Die Vulva zeigt keinen vom Normalen abweichenden Befund. Die Schleimhaut ist hellrot und spiegelnd.

30.10.: Gegenüber dem 28.10. ist keine Veränderung eingetreten.

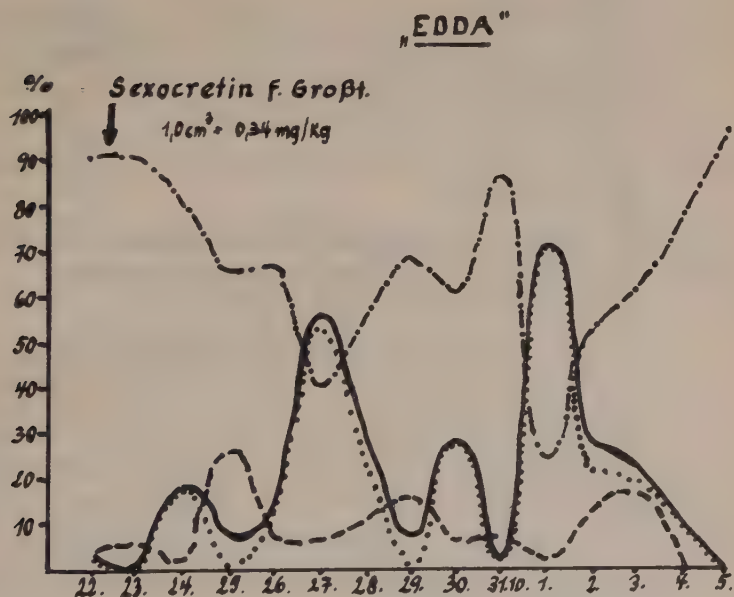
1.11.: Schleimhaut in Längsfalten gelegt, blaßrot. Im Vaginallumen wenig schleimiges, klares Sekret.

3.11.: Vaginalschleimhaut hellrosa, glänzend.

Im Abstrichbild dieser Hündin erscheinen im Gefolge der Hormoninjektion in drei aufeinanderfolgenden Schüben acidophile Zellen in großer Zahl. Auch die Zellen mit pyknotischem Kern verzeichnen eine Zunahme, allerdings nicht in dem Umfang wie die acidophilen Zellen. Der erste nennenswerte Anstieg des Acidophilieindex setzt am 3. Tag post inj. ein, er erreicht seine Spitze mit 56% am 4. Tag. Die zweite geringere Zunahme wird mit 29% am 7. Tag registriert. Den höchsten Anteil am Gesamtzellgehalt

stellen die acidophilen Zellen am 9. Tag (72%), an dem der Acidophilieindex seinen dritten Anstieg zeigt. Da der Anteil der verhornten Oberflächenzellen an keinem Tag 6% des Gesamtzellgehaltes übersteigt, ist es auch hier die Zellgruppe IIIId, die den Acidophilieindex bestimmt.

Zytogramm XI:



0,34 mg/kg Sexocretin für Großtiere bedingen bei dieser Hündin eine überstürzte Reifung der Zellen der tieferen Schichten des Vaginalepithels, ohne daß die Verhornung der Superficialzellen in größerem Umfang erreicht wird.

Der Pyknoseindex steigt am 2. Tag auf 26%, am 6. Tag auf 16%, am 11. Tag auf 17% an. In allen drei Fällen steht seine Zunahme im Zusammenhang mit einem Ansteigen der Zellgruppe IIIb. Intermediärzellen mit invadierten Leukozyten treten am 7. Tag mit 2 und am 9. Tag mit 1% auf. Brunsterscheinun-

gen konnten während des ganzen Beobachtungszeitraumes bei der Hündin nicht festgestellt werden.

Deutsche Schäferhündin D o l l y

Alter: 9 Jahre

Gewicht: 26 kg

Die Hündin hat vor 2 1/2 Monaten geworfen.

Verabfolgte Dosis: $1,0 \text{ cm}^3 = 0,38 \text{ mg/kg}$
Sexocretin f. Großtiere.

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 23.10.1956.

Protokoll: 23.10.: Scheidenschleimhaut ist blaßrosa und glänzend.

24.10.: Schleimhautbefund entspricht dem vom Vortag. Im Vaginallumen klarer Schleim in geringer Menge.

27.10.: Die Scheidenschleimhaut zeigt niedere Längsfalten; sie ist hellrosa und spiegelnd.

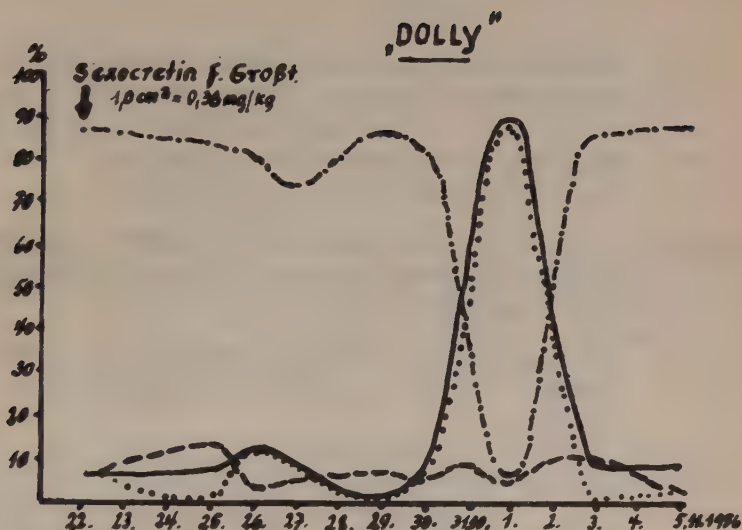
30.10.: Die Adspektion der Scheide zeigt das gleiche Bild wie am 27.10.

31.10.: Die Scheidenschleimhaut zeigt geringe Felderung, sie ist hellrot und feuchtglänzend.

1.11.: Multiple Faltenbildung der Schleimhaut, die blaßrot und feucht ist.

2.11.: Die Schleimhautfelderung verstreicht. Die Schleimhaut ist noch hellrot und feuchtglänzend.

4.11.: Die Felderung der Schleimhaut ist vollkommen verstrichen. Die Farbe der Schleimhaut ist blaßrosa; sie ist mattglänzend.

Zytogramm XII:

Im Abstrichbild dieser Hündin fällt der verhältnismäßig späte Eintritt der oestrogenen Wirkung auf. Erst am 7. Tag kommt es zu einer nennenswerten Zunahme der acidophilen Zellen. Dann erfolgt allerdings ein steiler Anstieg des Acidophilieindex, der am 9. Tag nach der Injektion das Zytogramm eindeutig beherrscht. Am 10. und 11. Tag geht der Anteil der acidophilen Zellen stark zurück. Verhornte Superficialzellen tragen nur unwesentlich zur Acidophilie bei; diese gründet sich fast vollständig auf die Zellgruppe IIIId. Auch bei dieser Hündin reichen 0,38 mg/kg Sexocretin für Großtiere nur zur Ausbildung einer überstürzten Acidophilie in den Parabasal- und Intermediärzellen, nicht aber zu einer Keratinisierung der Superficialzellen.

Der Pyknoseindex tritt nur am 2. Tag mit 14% und am 11. Tag mit 12% deutlicher in Erscheinung.

Deutsche Schäferhündin E d d a

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 29 kg

Die Hündin hat vor 3 Monaten geworfen.

Verabfolgte Dosis: $2,0 \text{ cm}^3 = 0,69 \text{ mg/kg}$

Sexocretin für Großtiere.

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 7.11.1956.

Protokoll: 7.11.: Die Scheidenschleimhaut zeigt
niedere Längsfalten, sie ist blaßrosa
und spiegelnd.

9.11.: Beginnende Felderung der Schei-
denschleimhaut. Sie ist blaßrot und
feucht.

12.11.: Die Vulva ist gegenüber dem
9.11. etwas vergrößert. Ausfluß wird
nicht beobachtet. Die Vaginalschleim-
haut zeigt Längs- und Querfalten von
geringer Höhe. Ihre Farbe ist hellrot.

13.11.: Vulva ödematös geschwollen. Im
ventralen Schamwinkel ein Tropfen eines
hellroten Sekrets. Multiple Felderung
der Vaginalschleimhaut. Blutiges Se-
kret in den Schleimhauttälern.

15.11.: Die Schwellung der Scham hat
zugenommen. Haare am ventralen Scham-
winkel sind verklebt. Schleimhautfal-
ten ragen ins Scheidenlumen vor. Zwi-
schen den Schleimhautfalten ist bluti-
ges Sekret ausgetreten.

17.11.: Starke Schwellung der Scham
und blutiger Ausfluß. Hochgradige Fel-
derung der Scheidenschleimhaut und
blutiges Sekret in den Schleimhaut-
furchen.

19.11.: Scham mäßig stark geschwollen;
blutiger Sekrettropfen im ventralen
Schamwinkel. Ins Vaginallumen vorragende

Schleimhautfalten, zwischen ihnen blutiges Sekret; die Rüden zeigen Interesse, werden aber abgebissen.

20.11.: Die Schwellung der Vulva hat abgenommen, Ausfluß wird nicht mehr beobachtet. Zwischen den Falten der Vaginalschleimhaut noch blutiges Sekret. Die Hündin steht dem Rüden.

23.11.: Die Vulva ist nicht mehr geschwollen, auch Ausfluß ist nicht mehr sichtbar. Schleimhautfelderung verstreichend, Scheidenschleimhaut blaßrot und glänzend. Die Hündin nimmt den Rüden an und wird gedeckt.

24.11.: Schleimhaut geringgradig gefeldert, blaßrot und feucht. Die Hündin steht dem Rüden und wird belegt!

26.11.: Immer noch geringe Schleimhautfelderung. Die Hündin akzeptiert den Rüden und wird gedeckt! Spermien im Ausstrichpräparat!

28.11.: Befund der Scheidenschleimhaut nicht verändert. Die Hündin nimmt den Rüden an.

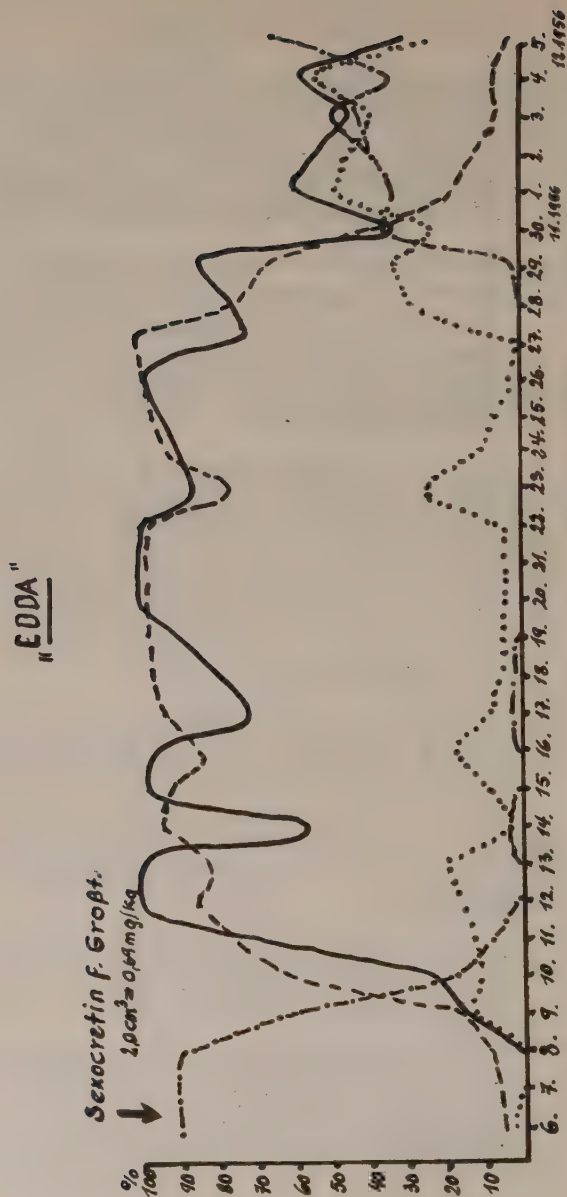
30.11.: Die Schleimhautfelderung ist verstrichen. Vaginalschleimhaut hellrot, glänzend.

2.12.: Scheidenschleimhaut läßt nur noch Längsfaltung erkennen. Sie ist blaßrosa und spiegelnd.

5.12.: Das Bild der Vaginalschleimhaut entspricht dem vom 2.12.

Die Hündin hat am 23.1.1957 geworfen.

Zytopogramm XIII:



Das Zytogramm dieser Hündin weist auf eine intensive oestrogene Wirkung des verabreichten Präparates hin. Bei der Betrachtung des Zytogramms fallen nicht nur die außerordentlich hohen Werte auf, die sowohl der Acidophilie- als auch der Pyknoseindex erreichen, sondern auch die ungewöhnlich lange Zeitdauer ihres Bestehens.

Am 2. Tag nach der Injektion sind erstmalig acidophile Zellen im Abstrich zu finden. Dann steigt der Acidophilieindex bis zum 5. Tag kontinuierlich und zeigt an diesem Tage eine 100%ige Acidophilie des Abstrichbildes an. Zwischen dem 5. und 22. Tag, also über einen Zeitraum von 17 Tagen, hält die beherrschende Rolle des Acidophilieindex im Abstrichbild an, wobei zwischen dem 13. und 15. Tag nochmals eine 100%ige Acidophilie zu beobachten ist. Einen nennenswerten Rückgang der acidophilen Zellen verzeichnen lediglich der 1. Tag mit 56%, der 10. Tag mit 71% und der 20. Tag mit 72%. Zwischen dem 22. und 27. Tag bewegt sich der Acidophilieindex in Werten zwischen 40 und 60%; erst nach dem 27. Tag sinkt er endgültig ab.

0,69 mg/kg Sexocretin für Großtiere bewirken im Scheidenabstrich dieser Hündin eine "echte Acidophilie", denn der Acidophilieindex beruht zwischen dem 3. und dem 22. Tag zum größten Teil auf verhornten Oberflächenzellen. Nur am 2. Tag, vor dem Erscheinen der Zellgruppe IIIc, und nach dem 22. Tag überwiegen die acidophilen Zellen vom Typ IIId. Gerade die Zunahme acidophiler Parabasal- und Intermediärzellen nach dem Verschwinden der verhornten Superfizialzellen scheint bemerkenswert, deutet sie doch darauf hin, daß in diesem Zeitraum immer noch eine geringe oestrogene Wirkung fortbesteht.

Der Pyknoseindex beschreibt, mit unwesentlichen Abweichungen, dieselbe Kurve wie der Acidophilieindex. Die Zellen mit pyknotischem Kern nehmen vom 2. bis zum 5. Tag rasch zu. Am 5. Tag hat der Pyknoseindex 85% erreicht und läßt dann bis zum 20. Tag, mit geringen Schwankungen, stets Werte zwischen

90 und 100% erkennen. Erst nach dem 20. Tag nehmen die Zellen mit pyknotischem Kern wieder ab. Die Zellgruppe Id erscheint am 28. Tag im Abstrichbild.

Die Hündin zeigte eine echte Brunst in der Zeit vom 19. bis 28.11. Sie wurde in dieser Zeit mehrfach gedeckt und konzipierte auch. Da die Hündin am 23.1.1956 geworfen hat, muß es im Gefolge der Injektion zu einer Follikelreifung gekommen sein. Als Ovulationstermin ist, bei Annahme einer Trächtigkeitsdauer von 63 Tagen, der 14. Tag post injekt. anzunehmen.

Deutsche Schäferhündin D o l l y

Alter: 9 Jahre

Gewicht: 26 kg

Die Hündin hat vor 3 Monaten geworfen.

Verabfolgte Dosis: $2,0 \text{ cm}^3 = 0,77 \text{ mg/kg}$

Sexocretin f. Großtiere

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 7.11.1956.

Protokoll: 7.11.: Vaginalschleimhaut ist blaß-rosa und glänzend; sie ist in niedere Längsfalten gelegt.

9.11.: Befund wie am 7.11.

10.11.: Scheidenschleimhaut zeigt Längsfaltung und ist hellrosarot und feuchtglänzend.

12.11.: Beginnende Felderung der Vaginalschleimhaut.

14.11.: Die Vulva ist geringgradig ödematös geschwollen, im ventralen Schamwinkel sind die Haare verklebt. Multiple Felderung der hellroten Scheidenschleimhaut. In den Schleimhauttälern wenig blutiges Sekret.

16.11.: Scham ödematös geschwollen, im ventralen Schamwinkel ein Tropfen

blutigen Sekrets. Scheidenschleimhaut in Längs- und Querfalten gelegt, zwischen denen Blut sichtbar ist.

19.11.: Scham ödematös geschwollen, bräunlich-roter Ausfluß. Schleimhautfalten ragen ins Vaginallumen vor, zwischen den Falten blutiges Sekret.

20.11.: Die Schwellung der Scham ist geringer geworden; Ausfluß wird nicht mehr beobachtet. Schleimhautfalten verstreichend, noch wenig Blut im Scheidenlumen. Die Rüden zeigen sich interessiert, werden aber nicht akzeptiert.

22.11.: Vulva nicht mehr geschwollen, kein Ausfluß. Schleimhaut noch wenig gefeldert und blaßrot. Obwohl die Rüden lebhaftes Interesse bekunden, zeigt die Hündin keine Deckbereitschaft.

24.11.: Vaginalschleimhaut geringgradig gefeldert und hellrot. Die Rüden werden von der Hündin abgebissen.

26.11.: Scheidenschleimhaut wenig gefeldert, blaßrot. Rüden bekunden für die Hündin kein Interesse mehr.

29.11.: Scheidenschleimhaut zeigt Längsfaltung und ist blaßrosa und spiegelnd.

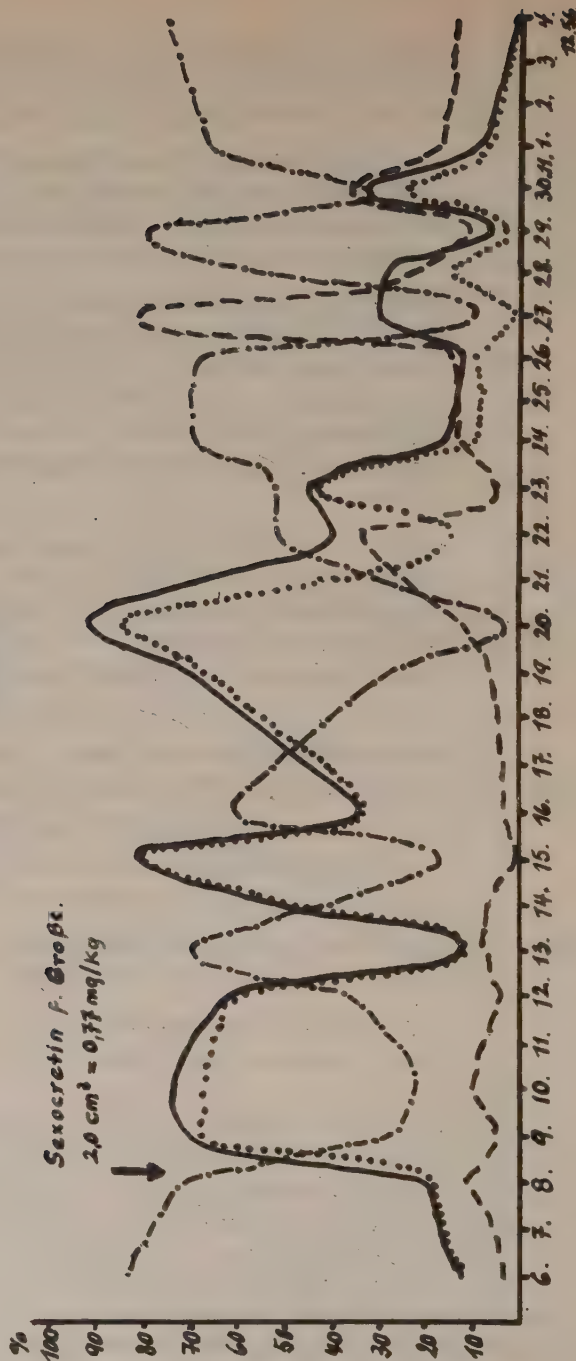
1.12.: Die Adspektion der Scheide zeigt das gleiche Bild wie am 29.11.

Bei dieser Hündin findet die oestrogene Wirkung von 0,77 mg/kg Sexocretin für Großtiere in einer mehrfachen, starken Zunahme sowohl des Acidophilie-, als auch des Pyknoseindex ihren Ausdruck. Der Acidophilieindex beschreibt zunächst zwischen dem 1. und dem 15. Tag nach der Injektion eine dreigipflige Kurve. Als erste Reaktion auf die Injektion zeigt sich im Zytogramm am 2. Tag eine Zunahme der acidophilen Zellen auf 71%.

Zytopogramm XIV:

"DOLLY"

Sexocretin f. Größe.
2,0 cm³ = 0,77 mg/kg



Der dritte Tag bringt mit 74% den Höhepunkt des ersten Anstiegs der Acidophiliekurve. Nachdem am 5. Tag noch 62% acidophile Zellen verzeichnet werden, sinkt der Acidophilieindex am 6. Tag auf 12%, steigt aber sofort wieder an und steht am 8. Tag auf 82%. Der 9. Tag verzeichnet mit 33% einen erneuten Rückgang, doch dann strebt die Acidophiliekurve ihrem dritten Höhepunkt zu, den sie am 13. Tag erreicht (93%). Nach dem 13. Tag treten die acidophilen Zellen im Abstrichbild zurück. Gelegentlich treten sie aber immer noch stärker hervor, so am 20. und 21. Tag mit 33 bzw. 31% und am 23. Tag mit 36%. Verhornte Superfizialzellen treten nur am 15. Tag mit 24% und am 20. Tag mit 32% stärker in Erscheinung. Daraus geht hervor, daß zum überwiegenden Teil acidophile Zellen der tieferen Epithellagen vom Typ IIId die Höhe des Acidophilieindex bestimmen.

Zellen mit pyknotischem Kern treten verhältnismäßig spät in Erscheinung. Bis zu ihrem ersten deutlichen Zunehmen vergehen, vom Zeitpunkt der Injektion an, 13 Tage. Vom 13. bis zum 24. Tag werden drei, jeweils nur kurz andauernde Zunahmen der Zellen mit pyknotischem Kern beobachtet; am 20. Tag erreicht er mit 89% seinen höchsten Wert und am 23. Tag werden 39% verzeichnet.

Der Zelltyp Id tritt am 6. Tag nach dem ersten Acidophilieanstieg, mit 9% und dann nochmals am 27. Tag mit 2% auf.

Zwischen dem 13. und dem 17. Tage zeigen die Rüden lebhaftes Interesse, die Hündin gestattet jedoch den Deckakt nicht.

b) Die Wirkung natürlicher Follikelhormone auf das
Vaginalepithel

aa) Progynon B oleosum

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Intervall seit letzter Brunst: 3 Wochen

Verabfolgte Dosis: $0,5 \text{ cm}^3 = 0,02 \text{ mg/kg}$

Progynon B oleosum

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 14.1.1955.

Protokoll: 13.1.: Vaginalschleimhaut blaßrosa, sie zeigt Längsfaltung und ist feuchtglänzend.

14.1.: Das Aussehen der Scheiden-schleimhaut hat sich seit dem Vortage nicht geändert.

17.1.: Die Schleimhaut der Scheide zeigt schwache Felderung und hat blaßrote Farbe. Im Vaginallumen trüber Schleim.

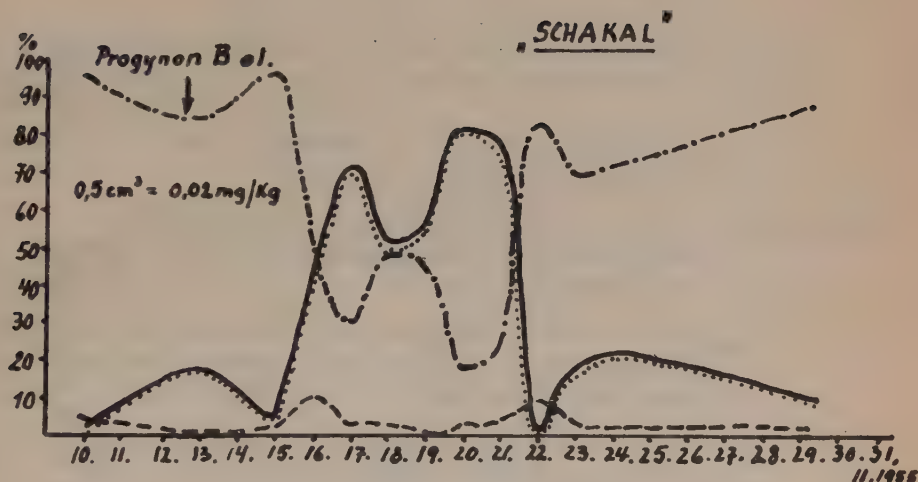
18.1.: Die Vulva ist ödematös geschwollen, Ausfluß wird nicht beobachtet. Scheidenschleimhaut hellrot und in niedere Längs- und Querfalten gelegt.

19.1.: Die Scham ist noch wenig geschwollen. Schleimhautfalten verstreichen.

21.1.: Die Schleimhautfelderung ist verstrichen. Farbe der Vaginalschleimhaut hellrosa.

22.1.: Scheidenschleimhaut längsgefaltet, blaßrosa und spiegelnd.

Zytogramm XV:



Das Abstrichbild dieser Hündin läßt nach der Verabreichung von 0,02 mg/kg Progynon B ol. eine Zunahme der acidophilen Zellen zwischen dem 2. und dem 7. Tag erkennen. Das Scheidenepithel reagiert schon am 2. Tag auf die Injektion mit einem Anstieg der acidophilen Zellen. Die Acidophiliekurve erreicht am 3. Tag 71% und, nach einem Rückgang auf 51% am 4. Tag, am 6. Tag 82%. Es sind fast ausschließlich acidophile Parabasal- und Intermediärzellen, auf die sich der Acidophilieindex gründet, denn verhornte Oberflächenzellen treten während des untersuchten Zeitraumes nicht nennenswert in Erscheinung. Daraus ist zu schließen, daß 0,02 mg/kg Progynon B ol. zwar eine überstürzte Reifung der Zellen der tieferen Epithellagen hervorruft, daß diese niedere Dosierung aber nicht zur Bildung keratinisierter Oberflächenzellen ausreicht.

Zellen mit pyknotischem Kern werden am 2. Tag, allerdings nur mit 10% am Gesamtzellgehalt, beobachtet.

Foxterrierbastardhündin F i p s

Alter: 8 Jahre

Gewicht: 11 kg

Intervall seit letzter Brunst: 4 Wochen.

Verabfolgte Dosis: 0,5 cm³ = 0,045 mg/kg
Progynon B oleosum

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 14.1.1955.

Protokoll: 14.1.: Die Schleimhaut der Scheide weist Längsfaltung auf, sie ist hell-rosa und spiegelnd.

17.1.: Kein Ausfluß zu beobachten. Die Vaginalschleimhaut ist schwach gefeldert und blaßrot.

18.1.: Scham ödematös geschwollen, kein Ausfluß. Multiple Felderung der blaßroten Scheidenschleimhaut.

19.1.: Vulva geschwollen, Ausfluß wird nicht beobachtet. Vaginalschleimhaut in Längs- und Querfalten gelegt. Rüden zeigen sich interessiert, werden aber nicht angenommen.

20.1.: Die Schleimhautfalten verstreichen. Die Hündin steht dem Rüden!

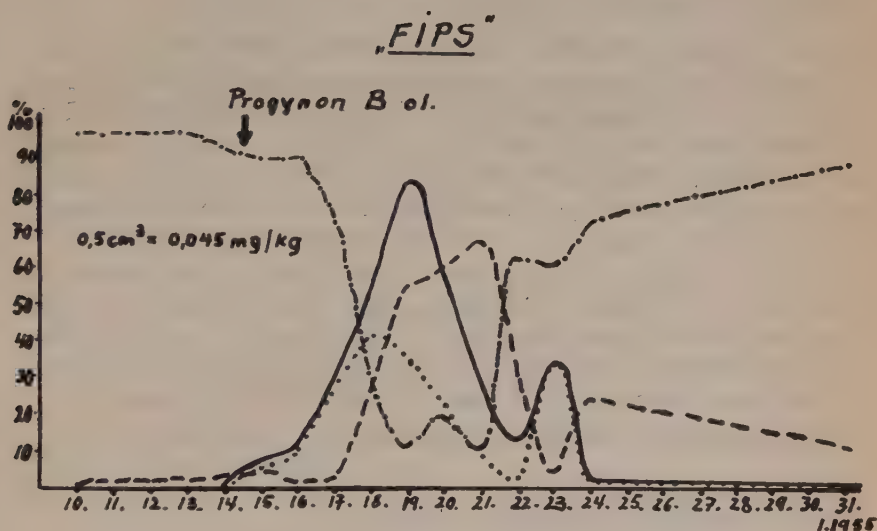
21.1.: Im ventralen Schamwinkel ein trüber, braun-rötlicher Sekretröpfchen. Scheidenschleimhaut gefeldert und blaßrot. Die Hündin akzeptiert den Rüden! Spermien im Ausstrichpräparat.

22.1.: Blutig-schleimiger Ausfluß. Schleimhautfalten ragen ins Scheidolumen vor, zwischen den Falten blutiges Sekret. Die Rüden zeigen zwar lebhaftes Interesse, werden aber energisch abgebissen.

23.1.: Ausfluß wird nicht mehr wahrgenommen. Die Schleimhautfalten verstreichen.

24.1.: Die Färbung der Schleimhaut geht weiter zurück. Vaginalschleimhaut blaßrosa und feucht.

Zytogramm XVI:



Die oestrogene Wirkung von 0,045 mg/kg Progynon B ol. manifestiert sich im Zytogramm dieser Hündin vom 2. bis zum 9. Tag nach der Injektion. Der Acidophilieindex weist am 2. Tag 10% vom Gesamtzellgehalt auf und steigt bis zum 5. Tag kontinuierlich an. Nachdem die acidophilen Zellen am 5. Tag mit 83% ihren höchsten Wert erreicht hatten, nimmt ihr Anteil bis zum 8. Tag (13%) stetig ab. Der 9. Tag bringt noch einmal eine Zunahme auf 34%, dann verschwinden sie fast vollkommen aus dem Zellbild. Die Analyse des Acidophilieindex zeigt, daß verhornte Superficialzellen erst am 4. Tag post inj. erscheinen und am 5. Tag ihren größten Wert erreichen, während acidophile Zellen der tieferen Epithellagen

schon nach zwei Tagen beobachtet werden und ihr Maximum am 4. Tag haben. Der Anstieg am 9. Tag beruht ausschließlich auf solchen Zellen.

Zellen mit pyknotischem Kern werden erstmals am 4. Tag gesehen. Das Maximum des Pyknoseindex bringt der 7. Tag (67%). Nach dem 8. Tag verschwinden die Zellen mit pyknotischem Kern wieder aus dem Abstrichbild.

0,045 mg/kg Progynon B ol. rufen im Abstrichbild dieser Hündin eine hochgradige Acidophilie hervor und bedingen eine Erotisierung des Tieres, so daß der Deckakt gestattet wird. Es ist nicht anzunehmen, daß im Gefolge der Hormongabe eine Follikelreifung an den Ovarien der Hündin eingetreten ist; dagegen spricht sowohl die kurze Dauer der Acidophilie des Abstrichbildes, als auch - mit Einschränkung - die Tatsache, daß die Hündin nicht geworfen hat. Die Hündin gestattete den Deckakt am 6. und 7. Tag nach der Injektion, das entspricht dem 1. und 2. Tag nach dem Höhepunkt der Acidophilie.

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Intervall seit letzter Brunst: 6 Wochen.

Verabfolgte Dosis: 1,0 cm³ = 0,045 mg/kg

Progynon B oleosum

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 7.2.1955.

Protokoll: 7.2.: Die Scheidenschleimhaut ist in niedere Längsfalten gelegt, blaßrosa und mattglänzend.

8.2.: Die Adspektion zeigt denselben Befund wie am 7.2.

9.2.: Beginnende Schleimhautfelderung; Farbe: blaßrot.

10.2.: Zunehmende Felderung der Vaginalschleimhaut.

11.2.: Scheidenschleimhaut gefeldert und hellrot.

12.2.: Die Vulva ist vergrößert, Ausfluß wird nicht beobachtet. Schleimhautfalten ragen ins Scheidenlumen.

13.2.: Die Schleimhautfalten in der Scheide sind nicht mehr so hoch wie am Vortag; ihre Farbe: blaßrot.

14.2.: Felderung der Vaginalschleimhaut weiterhin verstreichend.

16.2.: Scheidenschleimhaut hellkirschrot, ihre Felderung hat sich wieder verstärkt.

18.2.: Vaginalschleimhaut rosarot, die Falten verstreichen.

21.2.: Scheidenschleimhaut blaßrot und noch geringgradig gefeldert.

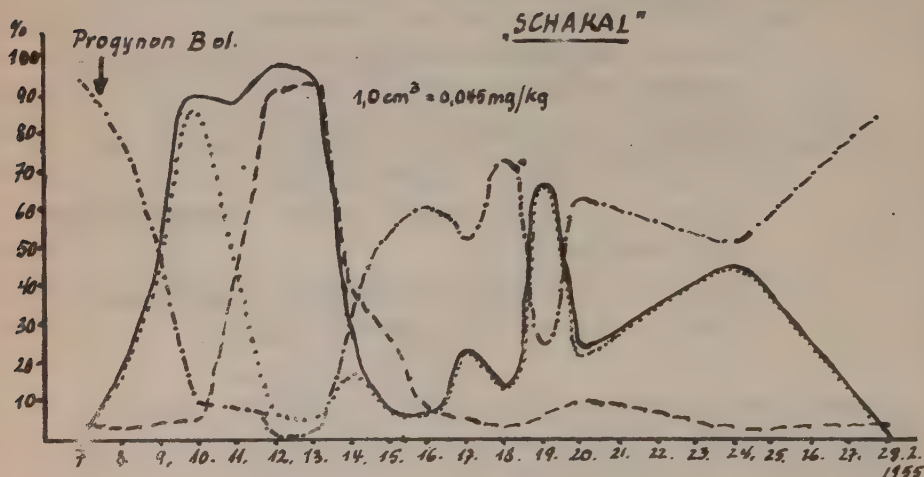
24.2.: Seit dem 21.2. keine Veränderung am Scheidenbild.

28.2.: Scheidenschleimhaut blaßrosa; die Felderung ist verstrichen.

Dieser Hündin wurde, gerechnet in mg/kg, genau dieselbe Menge Progynon B ol. verabreicht, wie der Hündin im vorher beschriebenen Fall, und doch zeigt das Zytogramm ein ganz anderes Bild, sowohl bezüglich Wirkungseintritt und -dauer, als auch der Höhe der Acidophilie- und Pyknoseindicies. Die Reaktion des Vaginalepithels auf Gaben oestrogenen Hormons hängt also, bis zu einem gewissen Grade, von der individuellen Disposition des Tieres ab. Im Zytogramm dieses Tieres ist schon nach einem Tag eine Zunahme der acidophilen Zellen zu beobachten. Bereits am 3. Tag ist das Plasma von 90 von Hundert aller Zellen acidophil, am 5. und 6. Tag zeigt der Acidophilieindex 97 bzw. 95% an. Dann fallen seine Werte rasch ab, doch bringt der

12. und 17. Tag mit 67 bzw. 45% noch einmal erhebliche Anstiege. Zwischen dem 4. und dem 6. Tag beherrschen die keratinisierten Superfizialzellen das Abstrichbild (am 5. und 6. Tag jeweils 90%), im übrigen sind es die acidophilen Zellen vom Typ IIIId, die den Grad der Acidophilie bestimmen. Bemerkenswert ist, daß auch hier dem Erscheinen verhornter Oberflächenzellen im Abstrichbild das Auftreten acidophiler Parabasal- und Intermediärzellen vorausgeht.

Zytogramm XVII:



Der Pyknoseindex steigt, im Gefolge des Zelltyps IIIc, erstmalig am 4. Tag an und zeigt am 5. und 6. Tag Werte über 90%. Dann sinkt auch er, infolge seiner Abhängigkeit vom Zelltyp IIIc, am nächsten Tag ab und zeigt im folgenden keine nennenswerten Anstiege mehr.

Am 9. Tag, drei Tage nach dem Maximum der Acidophilie, erscheint der Zelltyp Id mit 16% im Abstrichbild; er ist auch an den drei folgenden Tagen zu beobachten.

Foxterrierbastardhündin F i p s

Alter: 8 Jahre

Gewicht: 11 kg

Intervall seit letzter Brunst: 2 Monate

Verabfolgte Dosis: $1,0 \text{ cm}^3 = 0,09 \text{ mg/kg}$

Progynon B oleosum

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 7.2.1955.

Protokoll: 7.2.: Scheidenschleimhaut blaßrosa, niedere Längsfaltung. Im Vaginallumen trübes, schleimiges Sekret.

8.2.: Befund unverändert.

9.2.: Beginnende Felderung der Scheidenschleimhaut.

10.2.: Multiple Felderung der hellkirschroten Vaginalschleimhaut.

11.2.: Vergrößerung der Scham oder Ausfluß werden nicht beobachtet. Die Hündin steht dem Rüden und wird gedeckt!

12.2.: Bei Adspektion der Scheide zeigt sich dasselbe Bild wie am 12.2. Die Hündin wird gedeckt!

13.2.: Die Falten der Scheidenschleimhaut verstreichen.

14.2.: Im ventralen Schamwinkel ein Tropfen eines klaren Sekrets. Vaginalschleimhaut zeigt Längs- und Querfalten von geringer Höhe.

15.2.: Kein Ausfluß mehr, aber Zunahme der Schleimhautfelderung.

16.2.: Hohe Schleimhautfalten im Vaginallumen. Die Hündin steht dem Rüden und wird gedeckt!

17.2.: Vaginalschleimhaut stark gefeldert und gerötet.

18.2.: Wenig trüber, gelb-grünlicher

Ausfluß! Die Falten der blaßroten Vaginalschleimhaut verstreichen. Zwischen den Falten wenig blutiges Sekret.

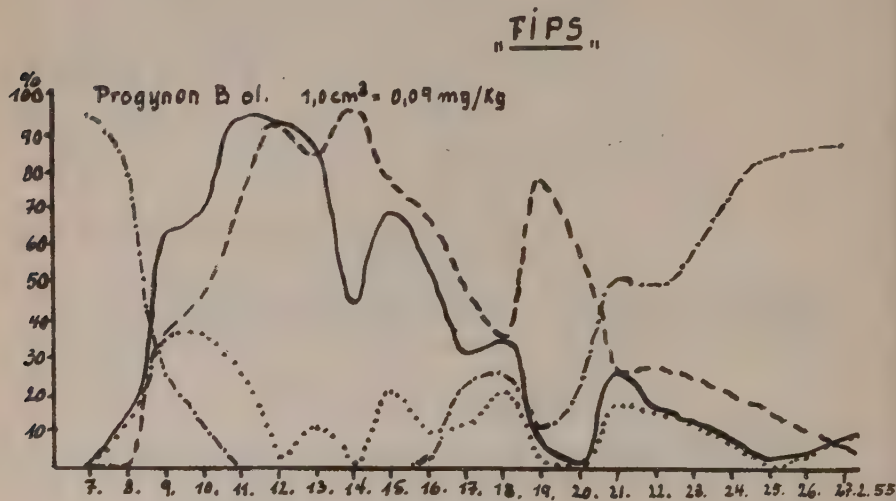
19.2.: Kein Ausfluß. Schleimhautfalten niedrig und blaßrot. Die Hündin wird gedeckt!

20.2.: Trüber, schleimiger Sekretrittropfen im Schamwinkel. Scheidenschleimhaut noch geringgradig gefeldert und hellrosarot.

22.2.: Ausfluß wird nicht gesehen. Die Schleimhautfelderung ist verstrichen.

25.2.: Adspektion der Scheide zeigt dasselbe Bild wie am 22.2.

Zytogramm XVIII:



Wie im vorhergehend beschriebenen Versuch ist auch im Zytogramm dieser Hündin ein sofortiger Eintritt der oestrogenen Wirkung zu beobachten. Im Abstrichbild manifestiert sich die Wirkung von 0,09 mg/kg Progynon B ol. zwischen dem 1. und dem 15. Tag.

Schon vom 1. Tag nach der Injektion an zeigt die Kurve des Acidophilieindex steigende Tendenz, die bis zum 4. Tag anhält, an dem die Kurve mit 94% ihren Höhepunkt erreicht. Auch am 5. und 6. Tag zeigt der Acidophilieindex ähnlich hohe Werte an. Er fällt am 7. Tag auf 45%, steigt aber am nächsten Tag noch einmal auf 69% und geht dann bis zum 13. Tag bis auf 1% zurück. Nachdem acidophile Zellen am 14. Tag noch einmal 26% vom Gesamtzellgehalt ausmachen, verschwinden sie in den folgenden Tagen endgültig aus dem Abstrichbild. Auch hier wird eine "echte Acidophilie" erreicht, das heißt, der Acidophilieindex basiert fast ausschließlich auf keratinisierten Superfizialzellen. Wir können auch im Zytogramm dieser Hündin beobachten, daß acidophile Parabasal- und Intermediärzellen am 1. Tag, einen Tag vor dem Auftreten verhornter Oberflächenzellen, in Erscheinung treten.

Eine Zunahme der Zellen mit pyknotischem Kern ist am 2. Tag zu beobachten. Der Pyknoseindex strebt dann seinen beiden Höhepunkten zu, die am 5. und 7. Tag mit 93 bzw. 97% das Überwiegen der Zellen mit pyknotischem Kern anzeigen. Bis zum 11. Tag fällt dann der Pyknoseindex auf 36%, der 12. Tag bringt wieder einen Anstieg auf 78%, dann geht der Pyknoseindex immer mehr zurück. Zwischen dem 2. und 11. Tag verändert sich der Pyknoseindex in Abhängigkeit von der Zellgruppe IIIc, der Anstieg am 12. Tag beruht auf der Zellgruppe IIIb.

Die Hündin zeigt zwischen dem 4. und 12. Tag post inject. Deckbereitschaft und wird in diesem Zeitraum auch mehrmals belegt. Verglichen mit dem Zytogramm der Hündin fällt der Zeitraum der Deckbereitschaft in die Zeit des Abklingens der Acidophilie, ausgenommen die ersten beiden Tage, die auf den Höhepunkt der Acidophilie fallen.

bb) Progynon B oleosum forte

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Die Hündin wurde vor 3 Monaten beider-
seitig ovariektomiert

Verabfolgte Dosis: $0,5 \text{ cm}^3 = 0,11 \text{ mg/kg}$
Progynon B oleosum forte

Applikationsart: subcutan

Applikationstag: 9.11.1955.

Protokoll: 9.11.: Vaginalschleimhaut hellrot,
in niedere Längsfalten gelegt und
mattglänzend.

11.11.: Gleicher Befund wie am 9.11.

13.11.: Im Schamwinkel ein trüber Se-
krettropfen. Die Vaginalschleimhaut
zeigt Längsfalten und ist blaßrot.

14.11.: Wenig getrübler Ausfluß. Die
Scheidenschleimhaut ist hellkirschrot
und trocken, pappig.

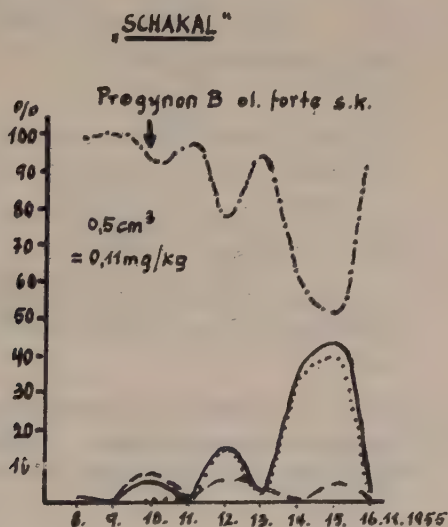
16.11.: Ausfluß nicht wahrzunehmen.
Schleimhaut hellkirschrot, verhältnis-
mäßig trocken, aber ungefeldert.

17.11.: Wenig getrübler Ausfluß. Schei-
denschleimhaut hellrot und längsgefal-
tet.

Das Zytogramm zeigt zwischen dem 3. und 7. Tag
eine, wenn auch verhältnismäßig schwache, Reak-
tion des Scheidenepithels auf $0,11 \text{ mg/kg}$ Progynon
B ol. forte. Acidophile Zellen treten erstmals am
dritten Tag nach der Injektion mit 15% deutlicher
in Erscheinung. Am 4. Tag sinkt der Acidophilie-
index auf 2%, steigt aber dann wieder an und
weist am 6. Tag 44% auf. Schon am nächsten Tag
sind die acidophilen Zellen praktisch aus dem
Abstrichbild verschwunden und treten auch an den

folgenden Tagen nicht mehr in Erscheinung. Die Acidophilie umfaßt nur Zellen der tieferen Lagen, verhornte Oberflächenzellen werden nur in unwesentlichem Umfang gesehen. Zellen mit pyknotischem Kern spielen zu keiner Phase des Untersuchungszeitraumes eine Rolle; der Pyknoseindex übersteigt nie 6%. Der Zelltyp Id erscheint nach dem Abklingen der Acidophilie am 8. Tag im Abstrichbild.

Zytogramm XIX:



Die verhältnismäßig geringe oestrogene Wirkung der verabreichten Hormondosis beruht wahrscheinlich auf der subkutanen Applikationsart, bei der erfahrungsgemäß der Resorptionsgrad nicht günstig ist.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 8 Monaten beiderseitig ovariektomiert

Verabfolgte Dosis: $0,5 \text{ cm}^3 = 0,1 \text{ mg/kg}$
Progynon B oleosum forte

Applikationsart: subkutan

Applikationstag: 9.11.1955.

Protokoll: 9.11.: Scheidenschleimhaut blaßrosa und glänzend, in niedere Längffalten gelegt.

11.11.: Die Vaginalschleimhaut zeigt geringe Felderung, sie ist blaßrot.

12.11.: Schwache Felderung der Schleimhaut; Farbe: hellrot

13.11.: Farbe der Schleimhaut noch blaßrot, ihre Felderung ist verstrichen.

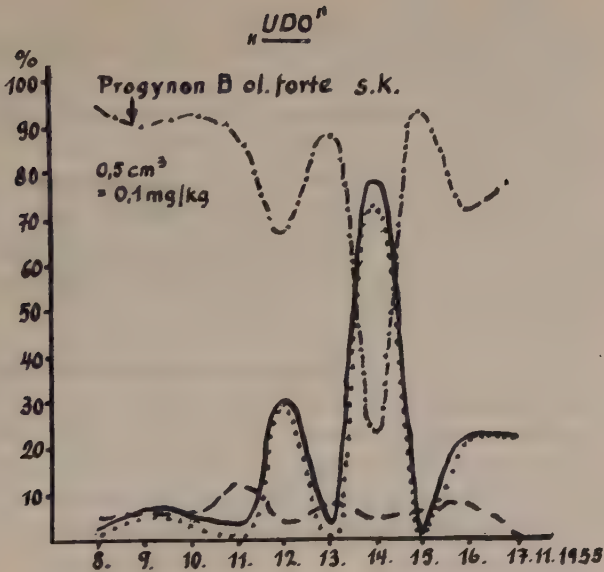
14.11.: Trüber Sekrettropfen im ventralen Schamwinkel. Adspektion der Scheide zeigt dasselbe Bild wie am 13.11.

16.11.: Trüber, schleimiger Ausfluß in geringer Menge. Die Vaginalschleimhaut ist ungefeldert, blaßrot und feuchtglänzend.

17.11.: Gegenüber dem 16.11. keine Veränderungen.

Die Wirksamkeit von $0,1 \text{ mg/kg}$ Progynon B ol. forte auf das Vaginalepithel zeigt sich im Zytogramm in einem zweimaligen, kurzdauernden Anstieg des Acidophilieindex. Nach der Injektion treten acidophile Zellen zum ersten Mal am 3. Tag in Erscheinung (30%). Sie verschwinden aber alsbald wieder aus dem Abstrichbild. Den zweiten, mit 77% sehr deutlichen Anstieg des Acidophilieindex bringt der 5.Tag.

Zytogramm XX:



Die Acidophilie beschränkt sich auf Zellen der tieferen Epithelschichten, verhornte Oberflächenzellen treten in nennenswertem Umfang nicht auf. Karyopyknose tritt, mit Ausnahme eines Anteils von 12% aller Zellen am 2. Tag post inject., nicht auf.

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Die Hündin wurde vor 3 Monaten beiderseitig ovariectomiert.

Verabfolgte Dosis: $1,0 \text{ cm}^3 = 0,22 \text{ mg/kg}$
Progynon B. oleosum forte.

Applikationsart: subcutan

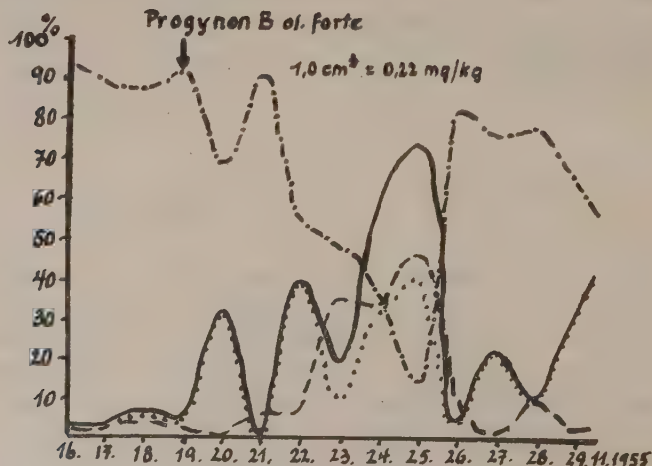
Applikationstag: 19.11.1955.

Protokoll: 19.11.: Die Vaginalschleimhaut ist längsgefaltet, blaßrot und verhältnismäßig trocken, klebrig.

Während des Untersuchungszeitraumes waren am äußeren Genitale keine Veränderungen zu beobachten. Die Scheidenschleimhaut zeigte, außer einer höheren Rötung, ebenfalls keine Abweichung vom Normalen. Rüden waren stets uninteressiert.

Zytogramm XXI:

"SCHAKAL"



Die Wirksamkeit des Präparates läßt sich im Zytogramm innerhalb des 1. und 12. Tages nach der Injektion nachweisen. Zellen mit acidophilem Plasma sind schon am 1. Tag (31%) und dann wieder am 3. Tag (40%) im Abstrichbild vorhanden. Den größten Anteil acidophiler Zellen bringt mit 75% der 6. Tag, danach treten acidophile Zellen noch am 8. und 11. Tag mit 22 bzw. 46% deutlich in Erscheinung. Acidophile Oberflächenzellen vom Typ IIIc werden während des 4., 5. und 6. Tages, am letzteren mit einem Anteil von 35% beobachtet, im übrigen bestimmen acidophile Parabasal- und Intermediärzellen die Höhe des Acidophilieindex. Der Pyknoseindex, in dem die Zellen mit pyknotischem Kern der Gruppen IIIb und IIIc zusammengefaßt sind, zeigt eine deutliche Zunahme zwischen dem 4. und 6. Tag. Er steigt am 4. Tag auf 35% und hat sein Maximum mit 46% am 6. Tag. Die Zellgruppe Id wird am 4., 7. und 13. Tag, jeweils im Gefolge besonders hoher Werte des Acidophilieindex, beobachtet.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 8 Monaten beiderseitig ovariectomiert.

Verabfolgte Dosis: 1,0 cm³ = 0,2 mg/kg
Progynon B oleosum forte

Applikationsart: subcutan

Applikationstag: 19.11.1955.

Protokoll: 19.11.: Scheidenschleimhaut blaßrot, in Längsfalten gelegt und verhältnismäßig trocken.

22.11.: Mäßige, ödematöse Schwellung der Scham. Beginnende Felderung der Vaginalschleimhaut, die hellkirschrot und trocken ist.

24.11.: Die Scham ist mäßig vergrößert.

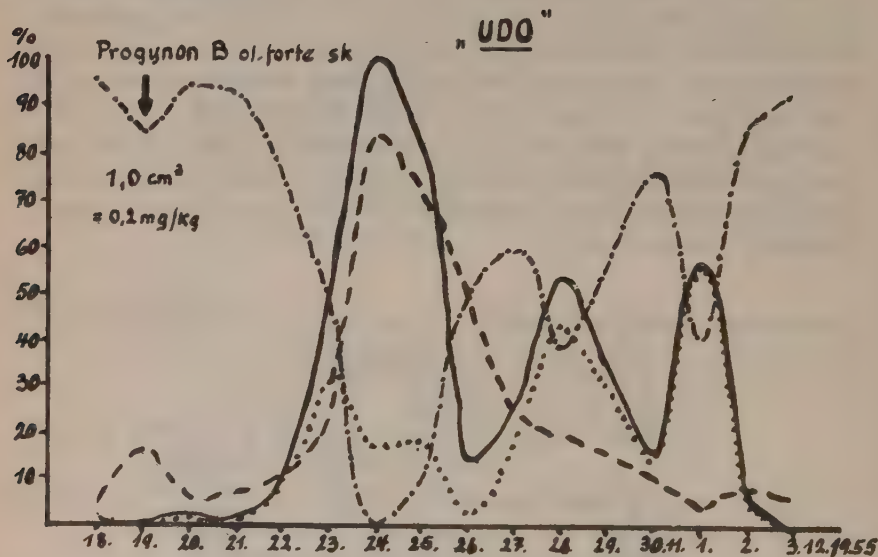
Scheidenschleimhaut multipel gefeldert,
hellkirschrot.

26.11.: Geringe Vergrößerung der Scham.
Die Falten der blaßroten Scheidenschleim-
haut verstreichen.

28.11.: Vulva nicht mehr geschwollen.
Der Scheidenbefund entspricht dem vom
26.11.

1.12.: Schleimhautfelderung verstrichen.

Zytogramm XXII:



Im Abstrichbild dieser Hündin werden die ersten Zeichen einer Reaktion auf die Hormongabe am 3. Tag nach der Injektion deutlich. Acidophilie- und Pyknoseindex als Gradmesser der hormonalen Wirksamkeit auf das Vaginalepithel verzeichnen zwischen dem 3. und 13. Tag erhebliche Anstiege.

Nachdem erstmals am 3. Tag acidophile Zellen in größerer Zahl beobachtet wurden, nimmt ihr Anteil am 4. Tag erheblich zu. Am 5. Tag beherrschen sie das Abstrichbild vollständig, denn das Zyto-

gramm weist an diesem Tag eine 100%ige Acidophilie auf. Schon die beiden folgenden Tage bringen ein Absinken der Acidophiliekurve, doch zeigt sie im folgenden noch einmal die Zunahme acidophiler Zellen an, nämlich am 9. Tag (53%) und am 12. Tag (56%). Mit dem Höhepunkt der Acidophilie am 5. Tag fällt auch der höchste Wert der Zellgruppe IIIc zusammen, deren Anteil an diesem Tag 83% beträgt, nachdem dieser Zelltyp erstmalig am 4. Tag zu sehen war, einen Tag nach dem Zelltyp IIIId. Baut sich der erste Höhepunkt des Acidophilieindex (5.Tag) in der Hauptsache auf das Vorhandensein verhornter Oberflächenzellen auf, so liegen den beiden folgenden Anstiegen der Acidophiliekurve (9. und 12. Tag) im wesentlichen acidophile Zellen der tiefen und mittleren Epithellagen zugrunde.

Das Ansteigen der Zellen mit pyknotischem Kern wird am 3. Tag post inj. beobachtet. Zwei Tage später, am 5. Tag, weist der Pyknoseindex seinen größten Wert auf (83%). An den folgenden Tagen nimmt der Anteil der Zellen mit pyknotischem Kern langsam aber stetig ab. Intermediärzellen mit invadierten Leukozyten erscheinen am 13. und 14. Tag, nach dem letzten Anstieg des Acidophilieindex im Abstrichbild.

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Die Hündin wurde vor 3 Monaten beiderseitig ovariektomiert.

Verabreichte Dosis: $2,0 \text{ cm}^3 = 0,45 \text{ mg/kg}$
Progynon B oleosum forte

Applikationsart: subcutan

Applikationstag: 7.12.1955.

Protokoll: 7.12.: Die Vaginalschleimhaut zeigt niedrigere Längsfalten, sie ist blaßrosa und mattglänzend.

9. 12.: Änderungen gegenüber dem 7.12. sind nicht eingetreten.

10.12.: Die Vulva ist vergrößert, Ausfluß nicht wahrzunehmen. Beginnende Felderung der hellroten Scheidenschleimhaut.

11.12.: Ödematöse Schwellung der Scham. Felderung der Scheidenschleimhaut deutlich sichtbar; ihre Farbe: hellkirschrot. Die Rüden bekunden Interesse, werden aber von der Hündin nicht angenommen.

12.12.: Vulva noch wenig geschwollen, kein Ausfluß. Multiple Felderung der blaßroten Vaginalschleimhaut.

13.12.: Die Scham ist nicht mehr vergrößert. Vaginalschleimhaut gefeldert. Hündin steht dem Rüden und wird gedeckt.

14.12.: Schleimhaut blaßrot und gefeldert.

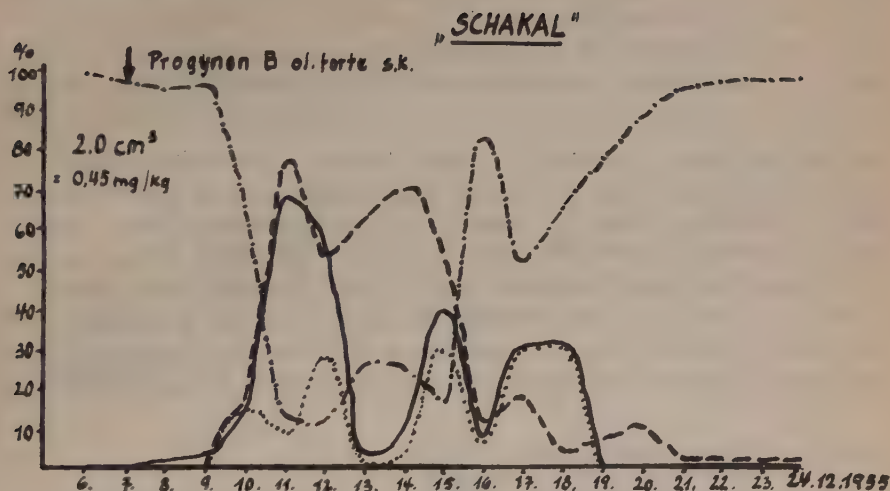
15.12.: Trüber Sekrettropfen im Schamwinkel. Schleimhautbild nicht verändert.

17.12.: Ausfluß ist nicht mehr zu sehen. Die Falten der Vaginalschleimhaut verstreichen. Rüden sind interessiert, werden aber abgebissen.

18.12.: Schleimhautfelderung ist verstreichen. Die Hündin akzeptiert den Rüden und wird belegt!

20.12.: Vaginalschleimhaut ist nicht mehr gefeldert, aber noch blaßrot.

Zytogramm XXIII:



Das Vaginalepithel spricht zwischen dem 3. und 11. Tag nach der Injektion sehr deutlich auf das Präparat an. Die Kurve, die den prozentualen Anteil der Zellen mit acidophilen Plasma angibt, verzeichnet innerhalb dieses Zeitraumes drei aufeinanderfolgende Anstiege. Unmittelbar nachdem am 3. Tag zum ersten Mal acidophile Zellen aufgetreten waren, zeigt die Kurve deren Anteil am 4. Tag mit 69% an, das ist gleichzeitig der höchste Prozentsatz der acidophilen Zellen in diesem Versuch. Im Anschluß an diesen Höhepunkt fällt der Acidophilieindex am 5. Tag auf 60% und sinkt dann rasch. Die beiden nachfolgenden Anstiege, am 8. Tag 60% bzw. 10. und 11. Tag 31 und 32%, erreichen nicht mehr diese hohen Werte. Verhornte Oberflächenzellen sind am 4. (60%) und am 5. Tag (32%) und nochmals am 7. (7%) und 8. Tag (9%) im Abstrich.

Zellen mit pyknotischem Kern werden vom 3. bis 13. Tag beobachtet, zwischen dem 4. und 7. Tag

stellen sie den überwiegenden Anteil am Gesamtzellgehalt dar. Besonderer Erwähnung bedürfen die Werte, die der Pyknoseindex am 4. und am 7. Tag erreicht; Nämlich 77 und 71%. Nachdem die acidophilen Zellen am 12. Tage aus dem Abstrichbild verschwunden sind, erscheinen am 13. und 14. Tag Zellen der Gruppe Id.

Zwischen dem 4. und 11. Tag übt die Hündin eine starke Attraktion auf den Rüden aus, sie gestattet auch zwischen dem 6. und 11. Tag mehrmals den Deckakt. Dieser Zeitraum einer echten Brunst fällt mit der Periode unmittelbar nach dem ersten und stärksten Anstieg des Acidophilieindex, oder genauer mit der Periode kurz nach dem Auftreten keratinisierter Superfizialzellen im Abstrich zusammen.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 9 Monaten beiderseitig ovariektomiert.

Verabreichte Dosis: $2,0 \text{ cm}^3 = 0,4 \text{ mg/kg}$
Progynon B oleosum forte

Applikationsart: subcutan

Applikationstag: 7.12.1955.

Protokoll: 7.12.: Trüber Sekrettropfen im ventralen Schamwinkel. Vaginalschleimhaut längsgefaltet, blaßrot.

9.12.: Keine Änderung des Befundes.

11.12.: Ausfluß von wenig serösem, grau-weißlichem Sekret. Die Scheidenschleimhaut ist höher gerötet, zeigt aber keine Felderung.

14.12.: Geringer grau-weißlicher Ausfluß. Schleimhaut gefeldert, hellkirschrot.

15.12.: Ausfluß unverändert. Vaginalschleimhaut hellkirschrot, sie zeigt niedere Felderung.

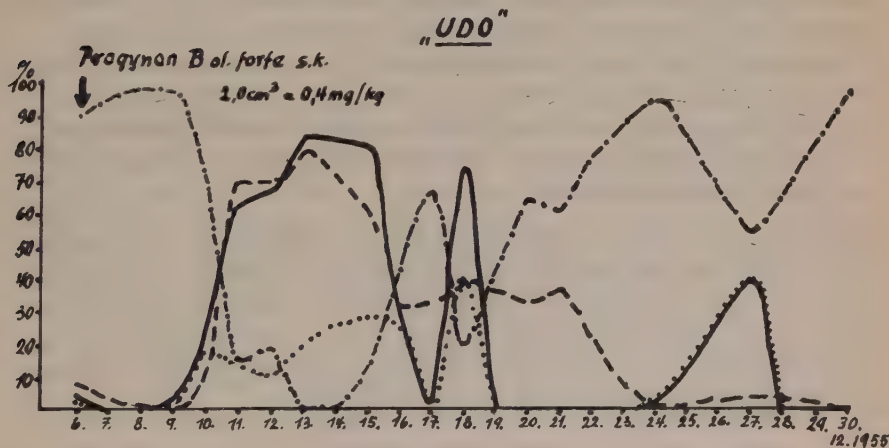
17.12.: Schleimhaut immer noch gefeldert.

20.12.: Trüber, grau-weißer Sekret-tropfen im Schamwinkel. Scheiden-schleimhaut blaßrot und nicht mehr ge-feldert.

21.12.: Scheidenschleimhaut in Längs-falten gelegt; hellrot und feucht.

Eine Attraktion des Rüden konnte während des ganzen Beobachtungszeitraumes nicht festgestellt werden.

Zytogramm XXIV:



Das Zytogramm dieser Hündin läßt eine intensive Reaktion des Vaginalepithels auf die verabreichten 0,4 mg/kg Progynon B ol. forte erkennen. Der oestrogene Einfluß auf das Scheidenepithel beginnt am 3. Tag nach der Injektion und dauert bis zum 15. Tag an. Die beiden Kriterien der oestrogenen Beeinflussung des Vaginalepithels, der Acidophilie- und der Pyknoseindex, steigen gleichzeitig nach dem 3. Tag an und beherrschen bis zum

8. Tag eindeutig das Abstrichbild. Beider Höhepunkte fallen auf den 6. Tag, an dem 89% aller Zellen acidophiles Plasma besitzen und 80% aller Zellen einen pyknotischen Kern haben. Nach dem 10. Tag, der eine starke Verminderung der acidophilen Zellen gebracht hat, treten sie am 11. Tag noch einmal deutlich in Erscheinung (75%), verschwinden aber vom 12. Tag an restlos aus dem Abstrichbild. Zwar sind zwischen dem 3. und 9. Tag bis zu 30% acidophile Parabasal und Intermediärzellen im Abstrich vorhanden, doch bestimmt während dieser Zeit die starke Zunahme der verhornten Oberflächenzellen (am 6. Tag 69%) die Höhe des Acidophilieindex. Nur während des zweiten kurzen Anstiegs des Acidophilieindex am 11. Tag überwiegt die Zellgruppe IIIId. Der Pyknoseindex verzeichnet zwischen dem 9. und 14. Tag ziemlich konstant bleibende Werte um 35%, erst nach dem 14. Tag verschwinden die Zellen mit pyknotischem Kern allmählich aus dem Abstrichbild. Bemerkenswert ist das Erscheinen der Zellgruppe Id am 13. Tag, einen Tag nachdem die acidophilen Zellen verschwunden sind.

Obwohl eine sehr nachhaltige oestrogene Wirksamkeit der verabreichten Hormondosis auf das Vaginalepithel erwiesen ist, bleibt eine Erotisierung des Tieres vollständig aus. Es besteht eine merkwürdige Diskrepanz zwischen Abstrichbild und psychischem Verhalten der Hündin.

cc) Depot-Progynon

Deutsche Schäferhündin H e x e

Alter: 3 Jahre

Gewicht: 30 kg

Intervall seit letzter Brunst: 3 Wochen

Verabfolgte Dosis: $0,5 \text{ cm}^3 = 0,16 \text{ mg/kg}$

Depot-Progynon

Applikationsart: intramuskulär

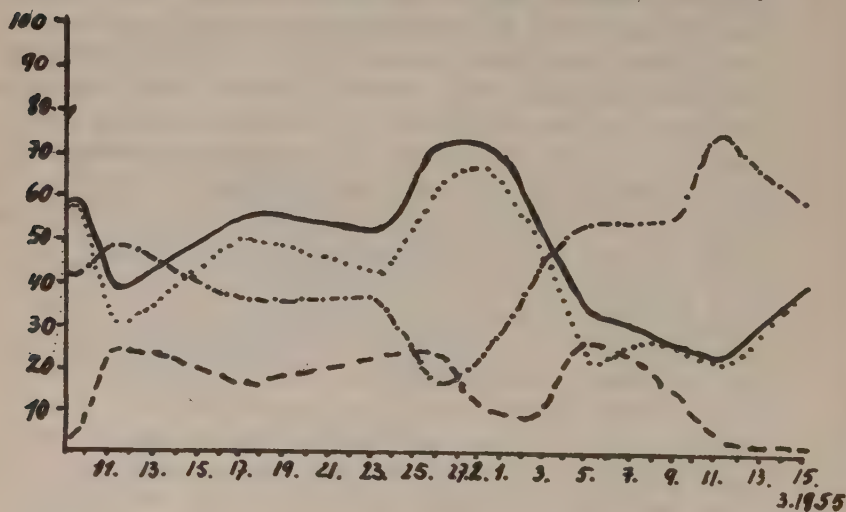
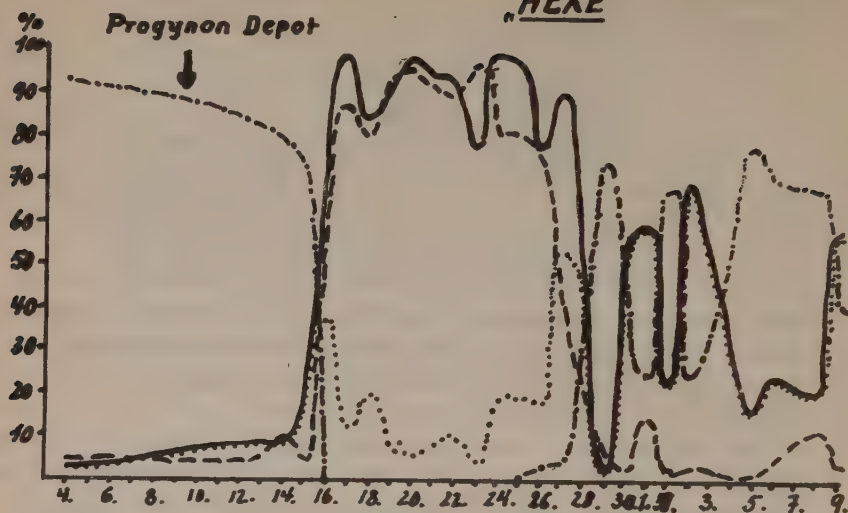
Applikationstag: 12.1.1957

Bei dieser Versuchshündin war es nicht möglich, über die klinischen Erscheinungen im Verlauf dieses Versuches ein Protokoll zu führen.

Das Vaginalepithel spricht vom 3. Tage post inj. auf das Hormonpräparat mit einer Vermehrung der acidophilen Zellen an. Zwischen dem 5. und 15. Tag zeigt das Zellbild eine ausgeprägte Acidophilie, die acidophilen Zellen stellen während dieses Zeitraumes fast ständig mehr als 90% aller Zellen im Abstrich. Ein ähnliches Bild zeigt auch der Pyknoseindex in diesem Zeitraum: Zellen mit pyknotischem Kern erscheinen erstmalig am 4. Tag und stellen vom 5. bis zum 13. Tag ständig mehr als 80% vom Gesamtzellgehalt, am 8. und 11. Tag sogar 95 bzw. 97%. Entscheidend für die Höhe von Acidophilie- und Pyknoseindex zwischen 3. und 15. Tag ist die Tatsache, daß in dieser Zeit die verhornten Oberflächenzellen im Abstrichbild vorherrschen. In diesem Zeitraum besteht eine "echte Acidophilie" des Abstrichbildes. Im Anschluß daran unterscheidet sich das Zytogramm sehr deutlich von den Zellbildern, wie sie nach Verabreichung der anderen, in unseren Versuchen erprobten natürlichen und synthetischen Follikelhormonen beobachtet wurden. Während nach Verabreichung dieser Hormonpräparate das Zellbild nach einigen Tagen wieder anoestrischen Charakter annimmt, ist nach Verabreichung von Depot-Progynon über einen unverhältnismäßig langen Zeitraum eine oestrogene Wirkung auf das Vaginalepithel zu beobachten.

Zytogramm XXV:

"HEXE"



$0,5 \text{ cm}^2 = 0,16 \text{ mg/kg}$

Im Zytogramm äußert sich dies darin, daß die acidophilen Zellen, und zwar vorwiegend acidophile Zellen der tiefen Lagen, und die Zellen mit pyknotischem Kern nicht aus dem Zellbild verschwinden. sondern in wechselnder Menge über lange Zeit in den Abstrichen vorhanden bleiben. Im vorliegenden Fall erlangt das Zellbild erst nach zwei Monaten wieder anoestrischen Charakter, erst nach dieser Zeit kommt es wieder "zur Ruhe".

Intermediärzellen, in die Leukozyten eingewandert sind, werden in den Abstrichbildern des 16. bis 26. Tages beobachtet. Ihr Erscheinen berechtigt zur Annahme, daß während dieser Zeit ein verstärkter Abbauprozess in den Zellschichten des Vaginalepithels abläuft, der die verhornten Oberflächenzellen beseitigt.

Depot-Progynon in der verabreichten Dosierung zeigt hinsichtlich des Vaginalepithels eine überaus interessante, bei den anderen verwendeten Follikelhormonpräparaten nicht beobachtete Wirkung. Das Zytogramm hat ein außergewöhnliches, für Depot-Progynon geradezu als charakteristisch zu bezeichnendes Aussehen, weil es erst zwei Monate post inject. wieder den Charakter des Anoestrus annimmt.

Deutsche Schäferhündin H e x e

Alter: 3 Jahre

Gewicht: 30 kg

Intervall seit letzter Brunst: 3 Monate

Verabreichte Dosis: $0,25 \text{ cm}^3 = 0,08 \text{ mg/kg}$

Depot-Progynon

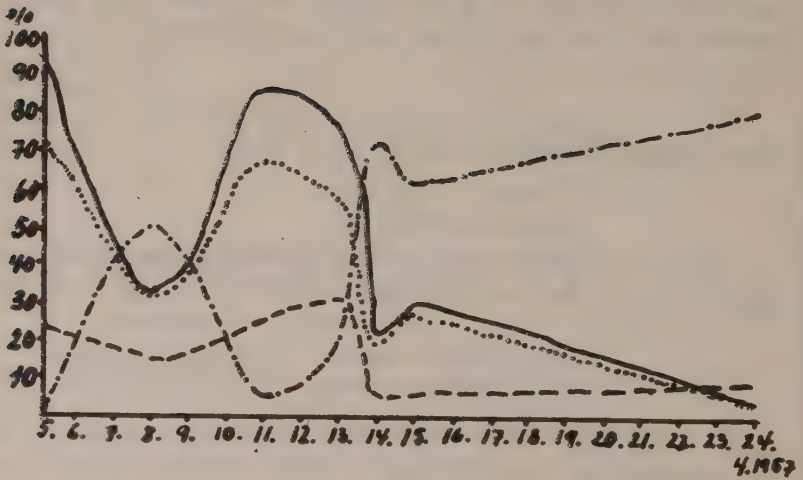
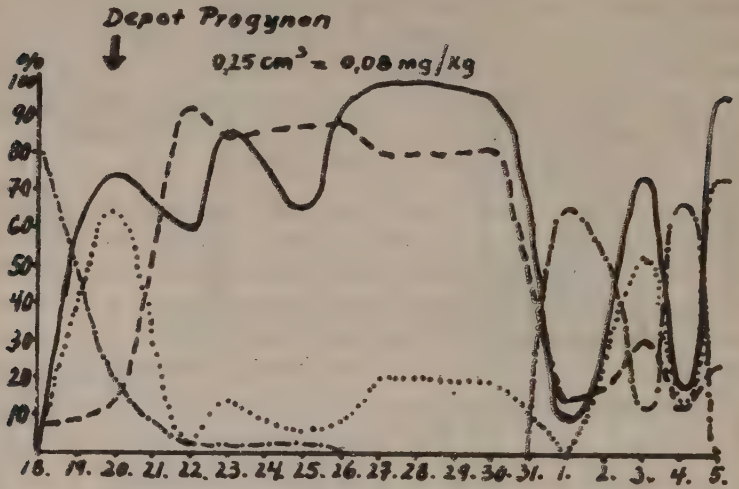
Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 16.3.1957.

Ein Protokoll der klinischen Erscheinungen an dem Versuchstier im Verlauf dieses Versuches liegt nicht vor.

Zytogramm XXVI:

"HEXE"



Auch nach Verabreichung von 0,08 mg/kg Depot-Progynon läßt das Zytogramm dieser Hündin zwei verschiedene Phasen beobachten: 1. Die Phase der direkten Einwirkung des Hormonpräparates, die am 3. Tag nach der Injektion beginnt und bis zum 15. Tag anhält. Sie geht einher mit einer ausgeprägten Acidophilie des Abstrichbildes, insbesondere sind während dieser Zeit zahlreiche verhornte Oberflächenzellen in den Abstrichen vorhanden.

2. Ein Abschnitt, der unmittelbar auf die erste Phase folgt, und bis zum 29. Tag andauert. In dieser Zeit weisen Acidophilie- und Pyknoseindex schwankende Werte auf; erst nach dem 29. Tag erlangt das Zellbild allmählich anöstrischen Charakter.

Zellen mit acidophilem Plasma erscheinen erstmalig am 3. Tag in größerer Zahl im Abstrich. Am 4. Tag stellen sie 74%, am 7. Tag 86% aller Zellen. Vom 11. bis zum 14. Tag hat das Zellbild fast rein acidophilen Charakter, der Acidophilieindex liegt in dieser Zeit zwischen 99 und 95%. Nach dem 14. Tag geht der Anteil der acidophilen Zellen im Ausstrich zurück; damit ist die erste Phase der hormonellen Einwirkung abgeschlossen. Ehe vom 5. Tag an die Zellen der oberflächlichen Schichten des Vaginalepithels verhornen - die Zellgruppe IIIc stellt am 7. Tag über 70% und zwischen dem 10. und 14. Tag rund 80% aller Zellen - treten am 3. und 4. Tag zahlreiche acidophile Parabasal- und Intermediärzellen in Erscheinung.

Bis zum 15. Tag hat auch der Pyknoseindex einen dem Acidophilieindex ähnlichen Verlauf. Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern sind vom 5. Tag an zu beobachten und machen zwischen dem 6. und 14. Tag 80 bis 90% der Zellen im Abstrich aus.

Der Verlauf des Acidophilieindex nach dem 15. Tag ist sehr wechselhaft, er schwankt fortwährend zwischen extrem hohen und tiefen Werten: 9% am 16. Tag, 74% am 18. Tag, 18% am 19. Tag, 96% am 20. Tag, 33% am 23. Tag, 86% am 26. Tag. Erst nach dem 28. Tag verschwinden die acidophilen

Zellen allmählich aus den Abstrichen. Die Schwankungen des Acidophilieindex werden durch das Zu- und Abnehmen der Zellgruppe IIIId bedingt, der Zelltyp IIIc bleibt ziemlich konstant unter 20%.

Wesentlich regelmäßiger ist der Verlauf des Pyknoindex in diesem Zeitraum, er bewegt sich nur zwischen Werten von 12% und 31%. Nach dem 28. Tag spielen Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern nur noch eine untergeordnete Rolle.

Wenn acidophile Superfizialzellen vom Typ IIIc in größerer Zahl im Abstrich vorhanden sind, so spricht dies für eine ausgeprägte Keratinisierung der oberflächlichen Epithelschichten. Diesem Status des Vaginalepithels, und damit des Abstrichbildes, folgt regelmäßig, so auch in diesem Falle, das Vorkommen von Intermediärzellen mit eingewanderten Leukozyten im Abstrich, bei dieser Hündin am 16. Tag; sie sind auch noch am 17. Tag und am 19. Tag zu beobachten.

Deutsche Schäferhündin S a s c h a

Alter: 9 Jahre

Gewicht: 20 kg

Intervall seit letzter Brunst:

2 Monate

Verabreichte Dosis: zweimal je $0,1 \text{ cm}^3 =$

$0,077 \text{ mg/kg}$ Depot-Progynon

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 8. und 11.7.1957.

Protokoll: 8.7.: Vaginalschleimhaut blaßrosa-rot, mattglänzend und in niedere Längsfalten gelegt.

9.7.: Befund gegenüber dem Vortag nicht verändert.

11.7.: Die Scheidenschleimhaut zeigt verwaschene Rötung und ist geringgradig gefeldert.

13.7.: Vaginalschleimhaut höher ge-

rötet; zunehmende Felderung.

15.7.: Die Scheidenschleimhaut zeigt hellkirschrote Farbe, ihre Falten ragen ins Vaginallumen vor.

16.7.: Schleimhaut hellrot und stark gefeldert.

17.7.: Graugelber schleimiger Ausfluß in geringer Menge. Die Vaginalschleimhaut ist gerötet und zeigt ausgeprägte Felderung.

18.7.: Die Felderung der Scheidenschleimhaut hält an; sie ist hellrot.

20.7.: Die Adspektion der Scheide zeigt dasselbe Bild wie am 18.7.

22.7.: Schleimhaut hellrot. Ihre Felderung weist nicht mehr den hohen Grad vom 20.7. auf.

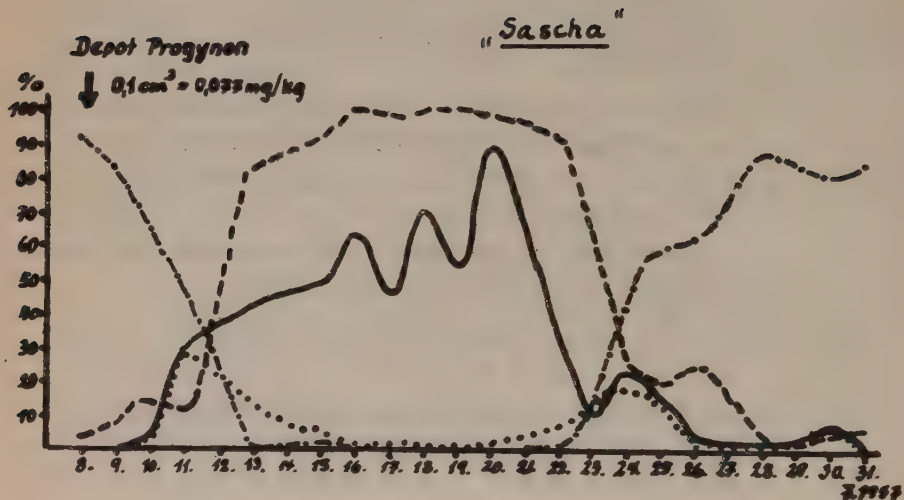
24.7.: Die Falten der blaßroten Vaginalschleimhaut beginnen zu verstreichen.

27.7.: Eine Felderung der Scheidenschleimhaut ist nicht mehr wahrzunehmen; ihre Farbe ist blaßrot.

30.7.: Vaginalschleimhaut hellrot, feucht und ungefeldert.

Die Dosis von 0,07 mg/kg Depot-Progynon bewirkt einen hohen Prozentsatz der Oberflächenzellen vom Typ IIIb und IIIc am Gesamtzellgehalt im Zeitraum zwischen dem 4. und 16. Tag nach der Injektion. Während nach der Verabreichung höherer Dosen des Präparates Depot-Progynon das Vaginalepithel über einen ungewöhnlich langen Zeitraum einer oestrogenen Beeinflussung unterworfen war, klingt die oestrogene Wirksamkeit nach Anwendung dieser Dosierung schon nach dem 16. Tage vollständig ab.

Zytogramm XXVII:



Acidophile Zellen kommen erstmalig am 3. Tag nach der Injektion zu Gesicht. Dann steigt der Acidophilieindex in drei aufeinanderfolgenden Stufen zu seinem Höhepunkt an, der am 12. Tag bei 90% liegt, um im folgenden wieder abzufallen. Keratinisierte Oberflächenzellen erscheinen erst am 5. Tag und bestimmen dann den Grad der Acidophilie; vor diesem Zeitpunkt, also am 3. und 4. Tag, sind es die acidophilen Intermediärzellen mit großem, blasigem Kern, die die Grundlage der Acidophilie im Abstrich bilden. Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern treten erstmalig am 4. Tag auf, um zwischen dem 5. und 15. Tag eindeutig das Zellbild zu beherrschen. Sie stellen am 8. Tag 99% und am 11. Tag sogar 100% aller Zellen.

Boxerhündin A n k a

Alter: 2 Jahre

Gewicht: 22 kg

Intervall seit letzter Brunst: 2 Monate

Verabreichte Dosis: zweimal $0,1 \text{ cm}^3 =$
 $0,091 \text{ mg/kg}$ Depot-Progynon

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 8. und 11.7.1957

Protokoll: 8.7.: Die Scheidenschleimhaut ist hellrosarot, mattglänzend und in niedere Längsfalten gelegt.

9.7.: Schleimhaut blaßrot, feucht, nicht gefeldert.

11.7.: Bei Adspektion der Scheide zeigt sich dasselbe Schleimhautbild wie am 9.7.

13.7.: Beginnende Felderung der Vaginalschleimhaut, die hellrot und sehr feucht ist.

15.7.: Vaginalschleimhaut multipel gefeldert und feucht.

16.7.: Vaginalschleimhaut ist hellkirschrot und zeigt starke Faltenbildung.

18.7.: Es besteht immer noch multiple Felderung der hellkirschroten Vaginalschleimhaut.

20.7.: Adspektion der Scheide ergibt denselben Befund wie am 18.7.

22.7.: Vaginalschleimhaut nach wie vor gefeldert und gerötet.

23.7.: Die Falten der blaßroten Scheidenschleimhaut beginnen zu verstreichen.

24.7.: Nur noch geringe Felderung der Vaginalschleimhaut, die blaßrot und feuchtglänzend ist.

27.7.: Die Schleimhautfelderung ist verstrichen. Schleimhaut hellrosa und feucht.

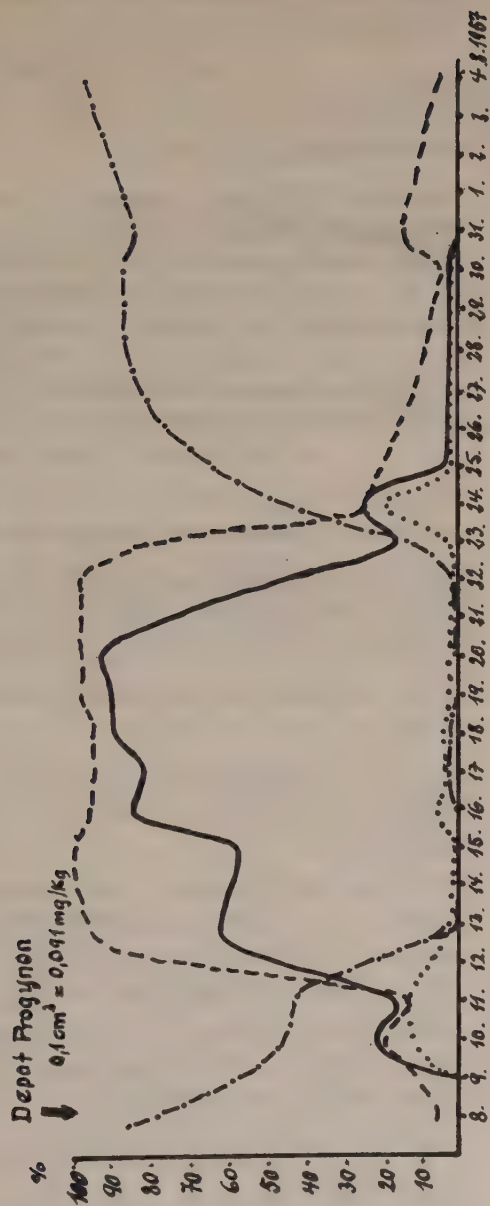
30.7.: Scheidenschleimhaut blaßrosarot, feuchtglänzend und ungefeldert.

2.8.: Die Scheidenschleimhaut zeigt dasselbe Bild wie am 30.7.

Nach Verabreichung von 0,09 mg/kg Depot-Progynon weist das Zytogramm dieser Hündin zwischen dem 4. und 14. Tag auf eine intensive oestrogene Beeinflussung hin. Nach diesem Zeitpunkt nimmt das Zellbild des Vaginalabstrichs sehr rasch wieder anoestrischen Charakter an. Ein über längere Zeit nachwirkender oestrogener Einfluß, wie er im Versuch XXV und XXVI auffiel, läßt sich demnach bei dieser Dosierung nicht beobachten.

Acidophile Zellen treten schon am 2. Tag nach der Injektion in geringer Zahl im Abstrich auf. Der Acidophilieindex steigt dann aber sehr bald zu beträchtlichen Werten an. Er erreicht am 8. Tag 84% und verzeichnet am 12. Tag mit 93% seinen höchsten Wert. Im Anschluß daran verschwinden die acidophilen Zellen aus dem Abstrichbild, nach dem 16. Tag sind sie praktisch völlig verschwunden. Es ist bemerkenswert, daß im Zytogramm dieser Hündin die acidophilen Intermediärzellen vom Typ IIId kaum in Erscheinung treten, lediglich am 3. und 16. Tag, also zu Beginn und am Ende der Acidophilie des Abstrichbildes, stellen sie jeweils einen Anteil von 13% bzw. 18% am Gesamtzellgehalt. Nachdem ebenfalls am 2. Tag erstmalig karyopyknotische Oberflächenzellen im Abstrich erscheinen, stellen sie schon am 5. Tag 95% aller Zellen, einen Wert, den sie bis zum 14. Tag nicht mehr unterschreiten. Am 7. Tag steht der Pyknoseindex bei 100%. Nach dem 14. Tag verschwinden auch die Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern sehr rasch aus dem Abstrichbild.

"ANKA"



c) Die Wirkung von Progesteron auf das
Vaginalepithel

aa) Proluton

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 5 Monaten beider-
seitig ovariektomiert.

Verabreichte Dosis: 6 mal $1,0 \text{ cm}^3 =$
1,2 mg/kg Proluton

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstage: 15., 18., 21., 24.,
27. und 30.8.1955

Protokoll: 15.8.: Vaginalschleimhaut längs ge-
faltet, blaßrosa, glänzend.

16.8.: Scheidenschleimhaut gegenüber
dem Vortag höher gerötet; viel farb-
loser Schleim im Vaginallumen.

18.8.: Der Befund entspricht dem vom
16.8.

19.8.: Scheidenschleimhaut blaßrot,
wenig farbloser Schleim im Vaginal-
lumen.

20.8.: Getrübter, blutig-schleimiger
Ausfluß in geringer Menge. Die Vagi-
nalschleimhaut ist hellkirschrot
und zeigt schwache Felderung.

21.8.: Farbloser, schleimiger Aus-
fluß. Scheidenschleimhaut gerötet
und wenig gefeldert.

23.8.: Kein Ausfluß; Scheidenbefund
unverändert.

25.8.: Scheidenschleimhaut hellrot
und deutlich gefeldert. Bis zum 30.8.
wird bei der Adspektion der Scheide

derselbe Befund erhoben, wie am 25.8.

1.9.: Vaginalschleimhaut gerötet; ihre Faltung beginnt zu verstreichen.

3.9.: Scheidenschleimhaut blaßrot, die Falten sind verstrichen.

7.9.: Vaginalschleimhaut blaßrosa, längsgefaltet und spiegelnd.

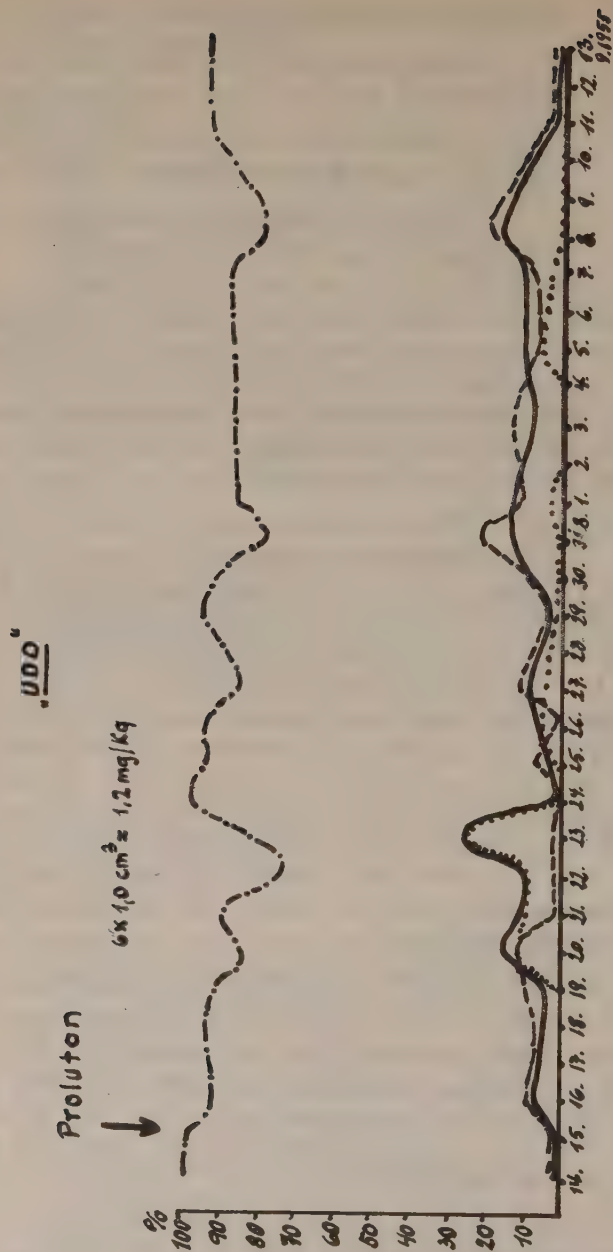
Proluton in der Dosierung von 6-mal 0,2 mg/kg, das sind im ganzen 1,2 mg/kg, erzielt am Vaginalepithel bezüglich einer Zunahme des Acidophilie- und des Pyknoseindex' nur einen geringen Effekt. Gewisse Veränderungen dieser Indices verdienen aber doch festgehalten und näher untersucht zu werden.

Während des beobachteten Zeitraums beherrschen stets Zellelemente der Intermediärschicht das Abstrichbild, die Zellen mit acidophilem Plasma, und solche mit pyknotischem Kern, stellen Anteile, die im allgemeinen unter 10% liegen. Am 5. Tag, gezählt vom Tag der ersten Injektion an, verzeichnet der Acidophilieindex einen Anstieg auf 15%, am 8. Tag steigt er auf 25%. In den folgenden Tagen bleibt der Anteil der acidophilen Zellen wieder unter 10%, er steigt aber am 16. und 17. Tag auf 13% und, nach einem geringfügigen Rückgang, am 24. Tag auf 17%, um dann fast ganz zu verschwinden.

Der Anteil der Zellen mit pyknotischem Kern beträgt am 5. Tag vorübergehend 11%. Dann verschwinden diese Zellen fast vollständig aus dem Abstrichbild, um erst nach dem 15. Tag wieder deutlich hervorzutreten. Am 16. Tag machen sie 21%, am 19. Tag 13% und am 24. Tag 20% aller Zellen im Abstrich aus.

Bemerkenswert ist noch, daß die Zellgruppe Id am 7. und 9. Tag jeweils mit 1% im Abstrich vertreten ist.

Zytogramm XXIX:



Entscheidend für die Erkennung des Progesteron-Effektes ist jedoch weniger der Verlauf des Zyto-gramms, als vielmehr die Beurteilung der einzelnen Ausstrichbilder. Dabei ist festzustellen, daß vom 6. Tag an bis zum 25. Tag im Ausstrich vornehmlich die Zellen der mittleren Lagen aber auch Oberflächenzellen, nicht einzeln liegend, sondern untereinander zusammenhängend als Zellhaufen vorkommen. Außerdem sind die Ränder der abgeflachten Oberflächenzellen gefältelt. Laut Protokoll hat die Hündin am 5. Tag blutigen Fluor; zwischen dem 3. und 9. Tag sowie am 14. und 23. Tag fällt in den Abstrichen die große Zahl der Erythrozyten auf.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 6 Monaten beiderseitig ovariectomiert,

Verabreichte Dosis: 3 mal 2,0 cm³ =
1,2 mg/kg Proluton

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 15., 18. und 21.9.1955

Protokoll: 15.9.: Scheidenschleimhaut blaßrot und feuchtglänzend.

17.9.: Vaginalschleimhaut zeigt niedrigere Längsfaltung; sie ist hellrosa und spiegelnd.

19.9.: Beginnende, geringe Felderung der Schleimhaut, die eine hellrote Farbe hat.

20.9.: Vaginalschleimhaut blaßrot, zunehmende Felderung.

21.9.: Schleimhaut mäßig gefeldert und hellrot.

22.9.: Vaginalschleimhaut zeigt multiple Felderung.

23.9.: Die Falten der blaßroten Schleimhaut verstreichen.

25.9.: Schleimhautfelderung verstrichen; Farbe: hellrosa.

Auch nach Verabreichung von 3mal 0,4 mg/kg Pro-luton werden acidophile und Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern nur in geringer Zahl vom Scheidenepithel abgestoßen. Die Zellen der tiefen und mittleren Lagen dominieren im Abstrichbild.

Die Anteile der Acidophilie- und Pyknoseindices belaufen sich im allgemeinen auf Werte unter 10%. Nur am 4. und 5. Tag nimmt die Zahl der nicht verhornten Oberflächenzellen zu, das bedingt ein Ansteigen des Pyknoseindex auf 14 bzw. 13%. Am 13. Tag erscheinen Intermediärzellen mit acidophilem Plasma in größerer Zahl; der Acidophilieindex verzeichnet an diesem Tag 23%. Wesentlich deutlicher als aus der Tabelle läßt sich aber eine Progesteron-Wirkung aus den einzelnen Abstrichbildern ableiten. In den Abstrichen zwischen dem 3. und 15. Tag liegen die Zellen der mittleren Schichten und die Oberflächenzellen zu Zellhaufen vereinigt. Die Zahl der im Zusammenhang stehenden Zellen läßt sich schwer angeben. In der Regel stehen 4 bis 10 Zellen miteinander in Zusammenhang, gelegentlich werden aber auch Zellhaufen beobachtet, die über 20, untereinander zusammenhängende Zellen umfassen.

Tabelle I:

UD0	14.9.	16.9.	17.9.	18.9.	19.9.	20.9.	21.9.	23.9.	26.9.	28.9.	1.10.	1955
Ia,b, c	98	95	95	93	85	85	86	96	93	73	86	
Id							1					
II, IIIa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
IIIb	1	2	4	5	11	11	5	1	5	4	5	
IIIc	1	3	1	2	3	2	5	3	2	2	5	
IIIb+ IIIc	2	5	5	7	14	13	10	4	7	6	10	
IIId	-	-	-	-	1	2	3	-	-	21	4	
IIIc+ IIId	1	3	1	2	4	4	8	3	2	23	9	
Leu- koz.	+	+		+	++	++	+	+	+	+	++	
Erytr.		+		+	++	+						

bb) Lutocylin

Foxterrierbastardhündin F i p s

Alter: 8 Jahre

Gewicht: 11 kg

Die Hündin befindet sich bei Versuchsbeginn auf dem Höhepunkt natürlicher Brunst.

Verabreichte Dosis: eine Lutocylinkomprette (0,1 g Progesteron = 0,9 mg/kg)

Applikationsart: subcutane Implantation

Applikationstag: 6.11.1955.

Protokoll: Die Hündin steht seit dem 26.10. in einer natürlichen Brunst; die Implantation der Lutocylinkomprette erfolgt am 6.11., zu einem Zeitpunkt, an dem die Follikelphase auf ihrem Höhepunkt steht. Die Tabelle zeigt erstmals am 12.11., sechs Tage nach der Implantation, wieder anoestrischen Typus, an diesem Tag gestattet die Hündin auch zum letzten Male im Verlauf dieses Oestrus den Deckakt. Makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen an Vulva und Vagina, das betrifft vor allem die Felderung der Scheidenschleimhaut, sind bis zum 16.11., dem 10. Tag nach der Implantation zu beobachten.

5.11.: Kein Ausfluß wahrzunehmen. Die Scheidenschleimhaut ist blaßrot und multipel gefeldert.

6.11.: Rotbrauner, blutiger Fluor. Vaginalschleimhaut blaßrot und gefeldert. In den Schleimhauttälern blutiges Sekret.

7.11.: Kein Ausfluß mehr. Schleimhautfalten ragen ins Vaginallumen. Die Hündin akzeptiert den Rüden und wird belegt.

9.11.: Schleimhaut blaßrot und stark gefeldert. Die Hündin steht dem Rüden.

10.11.: und 11.11.: Die hohen, hellroten Schleimhautfalten ragen ins Vaginalnallumen vor. Hündin gestattet den Deckakt.

12.11.: Schleimhaut blaßrot, multiple Felderung. Hündin akzeptiert den Rüden und wird gedeckt.

13.11.: Die Schleimhautfelderung beginnt zu verstreichen. Der Rüde zeigt lebhaftes Interesse, wird aber nicht mehr angenommen.

14.11.: Schleimhautfelderung verstreichend. Scheidenschleimhaut blaßrot und feuchtglänzend.

16.11.: Die Falten der Scheidenschleimhaut haben nur noch geringe Höhe; Farbe: blaßrosa.

17.11.: Scheidenschleimhaut hellrosa; Felderung verstrichen.

20.11.: Die Vaginalschleimhaut zeigt niedere Längsfalten und ist blaßrosarot und glänzend. An den folgenden Tagen ist keine Änderung dieses Befundes wahrzunehmen.

Tabelle II:

FIPS (v. 5.11.1955 bis 1.12.1955)

	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.11.
Ia,b,c	16	82	8	40	25	8	46	77	85	93	82
Id											
II, IIIa	1	2	8	1	2	-	-	1	2	2	1
IIIb	39	7	60	15	60	34	27	9	12	4	4
IIIc	20	5	10	40	13	54	22	6	-	-	9
IIIB + IIIc	59	12	70	55	73	88	49	15	12	4	13
IIId	24	4	14	4	-	4	5	7	1	1	4
IIIC + IIId	44	9	24	44	13	58	27	13	1	1	13
Leukoz.						+				+	
Erythroz.	++		+++			+	++				

Fortsetzung Tabelle II:

	16.	17.	18.	19.	20.	21.	24.	26.	28.11.	1.12.1955
Ia, b, c	63	60	79	93	90	95	93	92	92	93
Id			1		1	1		1		
II, IIIa	-	1	-	-	-	-	1	-	2	-
IIIb	-	2	20	4	9	4	6	-	-	-
IIIc	21	14	-	-	-	-	-	2	-	1
IIIb + IIIc	21	16	20	4	9	4	6	2	-	1
IIId	16	23	-	3	-	-	-	5	6	1
IIIc + IIId	37	37	-	3	-	-	-	7	6	2
Leukoz.			+	+	+	+	+	+	++	+
Erythroz.										

Die hohen Werte des Acidophilie- und des Pyknoseindex bis zum 12.11. als Ausdruck eines normalen Cyclus interessieren in diesem Zusammenhang nicht.

Am 11. und 12. Tag nach der Implantation der Lutocyclinkompresse kommt es noch einmal zu einer Zunahme der acidophilen Zellen auf 37%, woran gleichermaßen acidophile Intermediärzellen und keratinisierte Superfizialzellen beteiligt sind. Auch der Pyknoseindex nimmt in diesem Zeitraum noch einmal zu: Am 10. Tag zeigt er 21% Zellen mit pyknotischem Kern an, am 12. Tag 20%. In der Folgezeit stellen die acidophilen Zellen und die mit pyknotischem Kern nur Anteile unter 10%. Ob die Zunahme der Acidophilie und des Pyknoseindex zwischen dem 10. und 12. Tag nach der Implantation noch auf die natürliche Follikelhormonausschüttung oder auf die Progesteronwirkung der Lutocyclinkompresse zurückzuführen ist, läßt sich schwer entscheiden.

d) Die Wirkung der Androgene auf das
Vaginalepithel

aa) Testoviron

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 22 kg

Die Hündin wurde vor 5 Monaten beiderseitig ovariectomiert.

Verabreichte Dosis: 1 mal $0,5 \text{ cm}^3$ und
 $3 \text{ mal } 1,0 \text{ cm}^3 = 1,58 \text{ mg/kg Testoviron}$

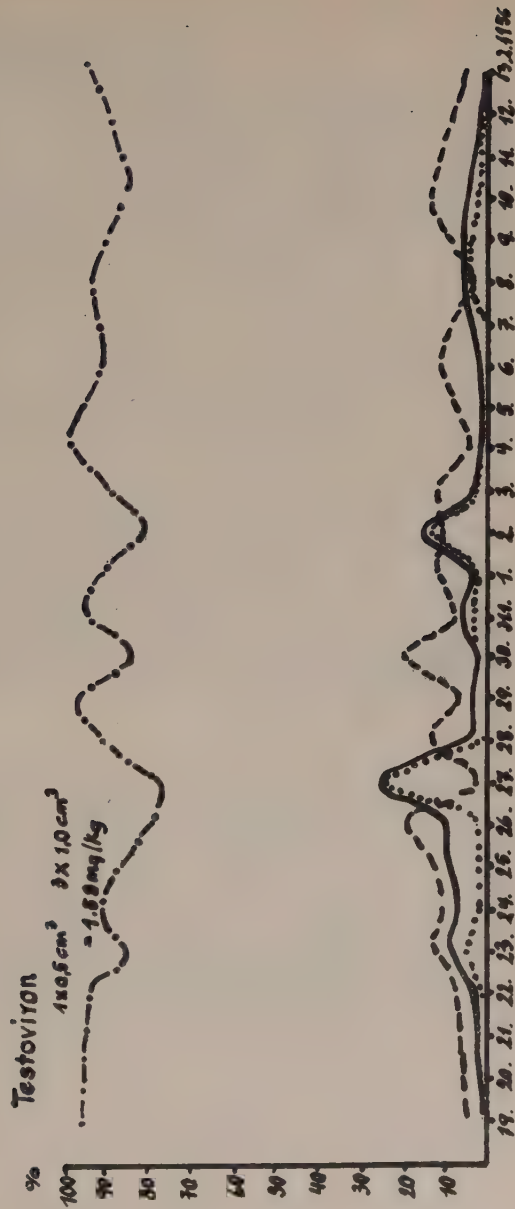
Applikationsart: intramuskulär

Applikationstage: 20., 21., 23. und
25.1.1956.

Protokoll: Das Protokoll über den Verlauf dieser Versuchsreihe steht nicht zur Verfügung. Die Hündin ist kastriert, die Testovirongabe erfolgt bei völlig atrophischem Scheidenepithel.

Zytopogramm XXX:

"SCHAKAL"



Die Zellen der tiefen und mittleren Epithelschichten (Basal- und Parabasalzellen, Zellen des Stratum spinosum profundum und superficiale) geben während und nach der Testovirongabe dem Abstrichbild das Gepräge. Sie stellen zusammen während des Beobachtungszeitraumes stets zwischen 80 und 100% aller Zellen. Sie werden bei der Auswertung der einzelnen Abstrichbilder zusammengefaßt und erscheinen in der graphischen Darstellung des Zytogramms als eine Kurve. Ohne daß die Anteile dieser einzelnen Zelltypen genau errechnet wurden, kann festgestellt werden, daß die Parabasalzellen den größten Anteil stellen.

Zellen mit acidophilem Plasma erscheinen in fast allen Abstrichen mit Anteilen unter 5%, nur am 7. Tag nach der ersten Injektion stellen sie 24%, am 13. Tag 14%, in beiden Fällen bedingt durch eine Zunahme der Intermediärzellen mit acidophilem Plasma. Der Pyknoseindex übersteigt im allgemeinen 10% nicht. Eine leichte Zunahme der Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern ist zu beobachten zwischen dem 3. und 6. Tag (12 bzw. 18%), am 8. Tag (12%), am 10. Tag (18%) und nochmals am 21. Tag (13%).

In den meisten Abstrichen ist der Untergrund durch schleimige Massen und Zelldetritus stark angefärbt. Das Zellplasma ist zu gewissen Perioden sehr blaß und wenig chromaffin, während die Kerne hyperchromatisch sind. Dies ist besonders in der Zeit um den 4. Tag und zwischen dem 10. und 15. Tag zu beobachten. Zwischen dem 6. und 8. Tag überwiegt der Anteil der Parabasalzellen.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 6 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 10 Monaten beider-
seitig ovariektomiert

Verabreichte Dosis: 1mal 0,5 cm³ und
3mal 1,0 cm³ = 1,4 mg/kg Testoviron.

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstage: 20., 21., 23. und
25.1.1957

Protokoll: Ein Protokoll steht nicht zur Verfü-
gung. Die Hündin ist kastriert, die
Testovirongabe erfolgt bei atrophie-
schem Scheidenepithel.

Zellen der Gruppe Ia, b, c beherrschen während
des ganzen Untersuchungszeitraumes das Zellbild.
Ihre Anteile schwanken zwischen 75 und 95%, nur
am 15. Tag erfolgt ein Abfall auf 59%. Eine Pro-
liferation des Epithels tritt nur in ganz gerin-
gem Umfang ein, denn stets überwiegen die Zel-
len der Parabasal- und der tiefen Intermediär-
zone.

Der Acidophilieindex verzeichnet am 1. Tag 19%,
am 3. und 5. Tag jeweils 21% und am 15. und 17.
Tag 28 bzw. 20%. An den übrigen Tagen überstei-
gen seine Werte 5% nicht. Die höheren Werte an
den genannten Tagen haben ihre Ursache in einer
Zunahme der acidophilen Intermediärzellen. Das
Niveau des Pyknoseindex liegt in der Zeit zw-
ischen dem 6. und 16. Tag etwas höher als an den
Tagen davor. Mit 19% erreicht die Karyopyknose
am 13. Tag einen gewissen Höhepunkt.

Das Zellplasma ist vom 6. Tag ab auffallend
blaß, vom 14. Tag ab verdunkeln Schleimmassen
den Untergrund.

Tabelle III:

UDO	19.1.	21.1.	22.1.	23.1.	24.1.	25.1.	26.1.	27.1.	28.1.	29.1.
Ia, b, c	96	81	87	78	86	75	87	94	90	89
Id										
II, IIIa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIb	4	-	10	1	2	4	11	5	4	7
IIIc	-	3	1	1	1	2	2	1	6	4
IIIb + IIIc	4	3	11	2	3	6	13	6	10	11
IIId	-	16	2	20	11	19	-	-	-	-
IIIc + IIId	-	19	3	21	12	21	2	1	6	4
Leukoz.	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+
Erythrozyt.		+	+							

Fortsetzung Tabelle III:

	30.1.	31.1.	1.2.	2.2.	3.2.	4.2.	6.2.	8.2.	10.2.	13.2.	1956
Ia,b,c	92	87	86	81	87	59	74	92	87	83	
Id										2	
II, IIIa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
IIIb	5	11	13	14	10	13	6	6	5	8	
IIIc	3	2	1	5	2	3	1	2	4	7	
IIIb + IIIc	8	13	14	19	12	16	7	8	9	15	
IIId	-	-	-	-	1	25	19	-	4	-	
IIIc + IIId	3	2	1	5	3	28	20	2	8	7	
Leukoz.	+		+	+	+	+				+	
Erythrozyt.										+	

Foxterrierbastardhündin F i p s

Alter: 9 Jahre

Gewicht: 11 kg

Intervall seit letzter Brunst: 12 Wochen

Verabreichte Dosis: 2mal 0,5 cm³ und

2mal 1,0 cm³ = 2,7 mg/kg Testoviron

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstage: 20., 21., 23. und
25.1.1957

Protokoll: Ein Protokoll ist nicht verfügbar.
Die Hündin befindet sich im Anoestrus.
Das Abstrichbild zeigt zu Beginn des
Versuchs anoestrischen Charakter.

Das Vaginalepithel bleibt auch nach Verabreichung von insgesamt 2,7 mg/kg Testoviron atrophisch, denn der Anteil der Zellelemente der drei tiefen Epithelschichten bleibt gleichmäßig zwischen 80 und 95%, nur am 13. Tag sinkt er vorübergehend auf 75%. Den überwiegenden Teil der Zellen stellt auch hier die Parabasalzone.

Der Acidophilieindex zeigt, außer am 3. Tag, an dem er auf 12% ansteigt, stets Werte unter 10%. Der Anstieg am 3. Tag wird durch das vermehrte Auftreten der verhornten Oberflächenzellen bedingt. Die Karyopyknose ist zwischen dem 2. (17%) und dem 7. Tag (14%) und am 13. Tag (24%) etwas erhöht.

Vom 4. Tag an verdunkeln Schleim- und Zelldetritusmassen den Untergrund der Abstrichbilder. Um den 5. Tag ist das Plasma der Epithelzellen sehr blaß gefärbt.

Tabelle IV:

FIPS	19.1.	21.1.	22.1.	23.1.	24.1.	25.1.	26.1.
Ia, b, c	95	92	80	87	89	91	93
Id							
II, IIIa	-	-	-	-	-	-	-
IIIb	4	6	16	1	9	5	6
IIIc	1	1	1	12	2	3	1
IIIb + IIIC	5	7	17	13	11	8	7
IIId	-	1	3	-	-	1	-
IIIc + IIId	1	2	4	12	2	4	1
Leukoz.	+	++	+	++	++	+	+
Erythroz.							

Fortsetzung Tabelle IV:

FIPS	27.1.	28.1.	31.1.	1.2.	2.2.	3.2.	4.2.1956
Ia,b,c	84	90	97	92	75	96	95
Id							
II, IIIa	-	-	-	-	-	-	-
IIIb	9	2	1	8	16	1	4
IIIc	5	3	2	-	8	-	1
IIIb + IIIc	14	5	3	8	24	1	5
IIId	2	5	-	-	1	3	-
IIIc + IIId	7	8	2	-	9	3	1
Leukoz.	+	+	+++		+	+	+
Erythrozyt.			+++			+	

e) Die Wirkung von Hormonen der Nebennierenrinde auf das Vaginalepithel

aa) Cortidyn

Cortidyn ist ein biologisch standartisierter Nebennierenrindenextrakt.

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Die Hündin wurde vor 2 1/2 Monaten beiderseitig ovariectomiert.

Verabreichte Dosis: 5mal 1,0 cm³ =
1,1 ME/kg Cortidyn (1 ME =
1 corticodyname Mäuseeinheit)

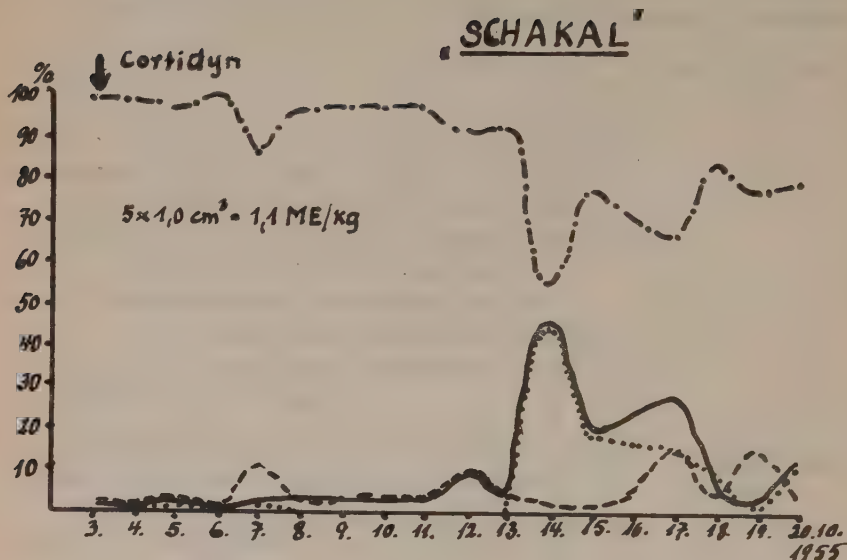
Applikationsart: subcutan

Applikationstage: 4., 5., 7., 9.
und 11.10.1955

Protokoll: Nach Verabreichung dieses Präparates treten am äußeren Genitale keine sichtbaren Veränderungen auf. Die Schleimhaut der Scheide ist zwischen dem 5. und 9. Tag nach der ersten Injektion etwas höher gerötet und andeutungsweise gefeldert. An den übrigen Tagen ist sie blaßrosa, mattglänzend und zeigt niedere Längsfaltung.

Bis zum 9. Tag stellen die Zellen aus den Zellgruppen Ia, b und c mit ihren Anteilen, die stets über 90% liegen, den überwiegenden Teil der Zellen im Abstrichbild. Zwischen dem 10. und 13. Tag treten acidophile Zellelemente in größerem Umfang in Erscheinung: Der Acidophilieindex zeigt am 10. Tag 45%, am 13. Tag 28% acidophile Zellen an; an diesem Tag sind die verhornten Oberflächenzellen mit 13% beteiligt.

Zytogramm XXXI:



In diesem Zeitraum verzeichnet auch der Pykno-
seindex einen leichten Anstieg. Zweimal, am
13. und 15. Tag, erreicht er 14%.

Interessant ist, daß im Abstrich des 15. Tages
die Zellgruppe Id mit einem Anteil von 3% er-
scheint.

Bastardhündin S c h a k a l

Alter: 4 Jahre

Gewicht: 22 kg

Die Hündin wurde vor 3 Monaten bei-
derseitig ovariektomiert.

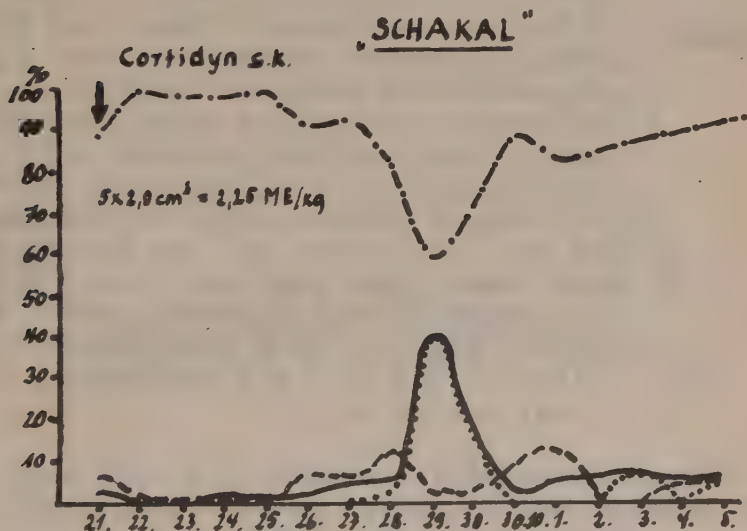
Verabreichte Dosis: 5mal 2,0 cm³ =
2,25 ME/kg Cortidyn (1 ME =
1 corticodyne Mäuseeinheit).

Applikationsart: subcutan

Applikationstage: 22., 24., 26., 28.
und 30.10.1955

Protokoll: Sichtbare Veränderungen treten am äußeren Genitale und an der Scheidenschleimhaut im Gefolge der Cortidyninjektion nicht ein.

Zytogramm XXXII:



Ein Effekt auf das Vaginalepithel ist erstmals vier Tage nach der ersten Injektion festzustellen. Er zeigt sich in einer leichten Zunahme der Karyopyknose, die auch an den beiden folgenden Tagen anhält, so daß der Pyknoseindex am 6. Tag 13% verzeichnet. Ein zweites Ansteigen der Karyopyknose sehen wir am 9. und 10. Tag (10 und 13%). Acidophile Zellen treten nur für kurze Zeit mit einem Anteil von 41% am Gesamtzellgehalt am 7. Tag und 16% am 8. Tag in Erscheinung. Dieser Anstieg des Acidophilieindex resultiert aus einer Zunahme der Zellgruppe IIIId. In den Abstrichen vor und nach diesen beiden Tagen spielen acidophile Zellen nur eine untergeordnete Rolle.

Foxterrierbastardhündin F 1 p s

Alter: 8 Jahre

Gewicht: 11 kg

Intervall seit letzter Brunst: 4 1/2 Monate

Verabreichte Dosis: 4mal 1,0 cm³ =

1,8 ME/kg Cortidyn (1 ME = 1 corticody-
name Mäuseeinheit).

Applikationsart : subcutan

Applikationstage: 4., 5., 7. und 9.10.1955.

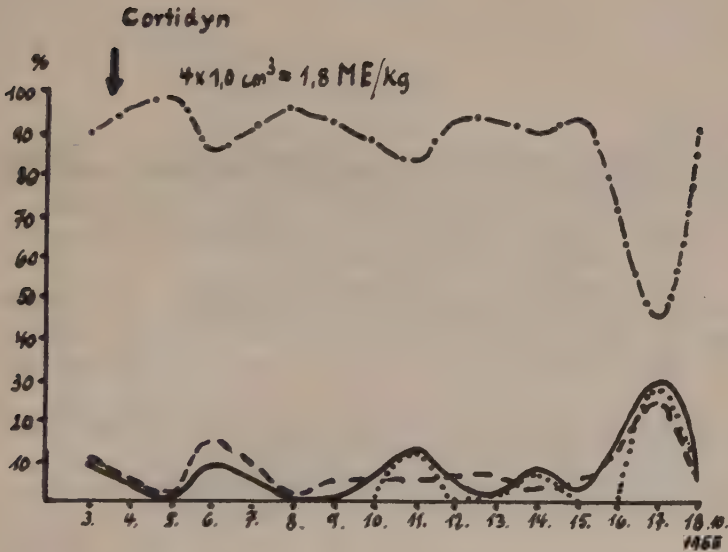
Protokoll: Im Verlauf der ersten 8 Tage nach der ersten Injektion ändert sich das makroskopische Bild der Vaginalschleimhaut nicht: Sie zeigt niedere Längsfaltung und ist hellrosa und feuchtglänzend. Am 9. Tag zeigt die Schleimhaut geringgradige Felderung; sie ist, verglichen mit den Vortagen, auch etwas höher gerötet. Diesen Status behält die Scheidenschleimhaut bis zum 12. Tag bei, dann verstreicht die Felderung und auch die Hyperämie klingt wieder ab.

Das Zytogramm registriert schon am 2. Tag eine geringe Zunahme der Karyopyknose (15%); acidophile Zellen, und zwar solche der tiefen und mittleren Lagen, sind im Abstrich des 7. Tages mit einem Anteil von 13 % etwas vermehrt. Schließlich bringt der 13. Tag einen Anstieg der Acidophilie (vorwiegend aus Zellen der Gruppe IIIId) auf 30% und der Karyopyknose auf 25 %.

In den Abstrichen um den 10. Tag sind die Zellen der Gruppen Ia, b, c hochgradig vakuolisiert. Nicht nur das Plasma, sondern auch die Kerne sind von dieser Vakuolenbildung betroffen.

Zytogramm XXXIII:

"TIPS"



bb) Pancortex

Pancortex ist ein biologisch standartisierter, ascorbinsäurehaltiger Nebennierenrindenextrakt.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 2 Monaten beiderseitig ovariektomiert

Verabreichte Dosis: $3,0 \text{ cm}^3 = 0,12 \text{ mg/kg}$

Pancortex

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstag: 2.5.1955

Protokoll: Sichtbare Veränderungen am äußeren Genitale und an der Scheidenschleimhaut sind im Gefolge der Pancortexgabe nicht wahrzunehmen.

Tabelle V:

UDO	30.4.	2.5.	3.5.	4.5.	5.5.	6.5.	7.5.	1955
Ia,b,c	99	93	95	94	97	75	98	
Id								
II, IIIa	-	-	1	-	-	-	-	
IIIb	-	3	2	1	1	2	2	
IIIc	1	3	2	3	2	5	-	
IIIb + IIIc	1	6	4	4	3	7	2	
IIId	-	1	-	2	-	18	-	
IIIc + IIId	1	4	2	5	2	23	-	
Leukoz.	++	+	+	++	+	+	+	
Erythroz.		+++	+++		+	++	+	

Im Abstrichbild bringt der 4. Tag post inj. einen Anstieg des Acidophilieindex auf 23%, im wesentlichen verursacht durch die Zellgruppe IIIId. Im übrigen beherrschen Parabasal- und Intermediärzellen die Tabelle.

Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 2 1/2 Monaten beiderseitig ovariectomiert.

Verabreichte Dosis: 7mal $3,0 \text{ cm}^3 = 0,84 \text{ cm}^3/\text{kg}$ Pancortex

Applikationsart: intramuskulär

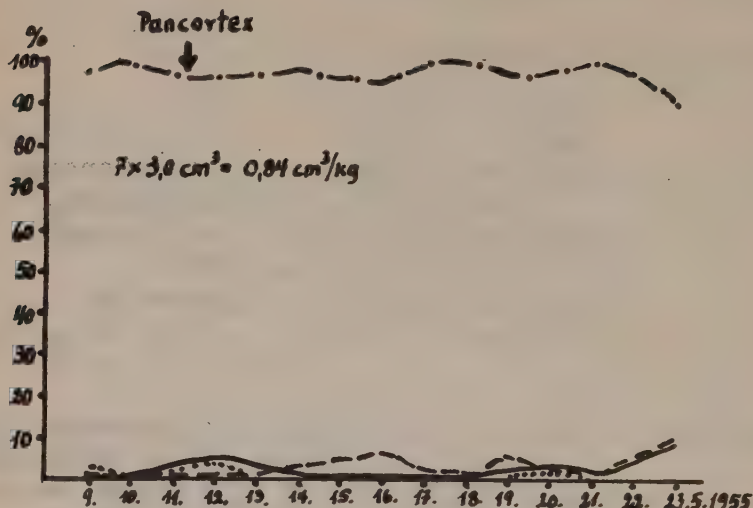
Applikationstage: 10., 12., 14., 16.,
18., 20. u. 22.5.1955.

Protokoll: Auch in dieser Dosierung erzeugt Pancortex keine makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen am äußeren Genitale und an der Vaginalschleimhaut.

Das Vaginalepithel behält im Beobachtungszeitraum stets atrophischen Charakter; die Anteile der Basal-, Parabasal- und Intermediärzellen liegen in allen Abstrichen zwischen 90 und 100%. Zellen der oberflächlichen Epithellagen erreichen niemals nennenswerte Werte.

Zytogramm XXXIV:

"UDO"



Deutsche Schäferhündin U d o

Alter: 5 Jahre

Gewicht: 25 kg

Die Hündin wurde vor 3 Monaten beiderseitig ovariektomiert

Verabreichte Dosis: 3mal 5,0 cm³ = 0,6 cm³/kg Pancortex

Applikationsart: intramuskulär

Applikationstage: 24., 26. und 28.5.1955

Protokoll: Die Scheidenschleimhaut ist hellrosa, glänzend und in niedere Längsfalten gelegt; dieses Bild bleibt auch nach der Verabreichung von Pancortex in der angegebenen Dosierung bestehen.

Tabelle VI:

UDO	24.5.	25.5.	27.5.	28.5.	31.5.	2.6.	4.6.	6.6.	9.6.	12.6.	19.6.	1955
Ia,b,c	96	99	95	91	92	86	92	85	79	100	94	
Id												
II, IIIa	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	
IIIb	-	-	2	-	2	7	3	-	-	-	1	
IIIc	4	1	1	1	6	1	5	1	1	-	-	
IIIf + IIIc	4	1	3	1	8	8	8	1	1	-	1	
IIId	-	-	1	8	-	5	-	14	20	-	5	
IIIc + IIId	4	1	2	9	6	6	5	15	21	-	5	
Leukoz.	++	+	++	+		++	++	+	+		+	
Erythroz.	+++	+++	+++	+++				+	++		+	

Eine geringfügige Zunahme der Karyopyknose zwischen dem 6. und 11. Tag und das vermehrte Auftreten acidophiler Intermediärzellen am 13. und 16. Tag (15 bzw. 21% acidophile Zellen) lassen auf eine Reaktion des Vaginalepithels im Gefolge der Pancortexapplikation schließen.

E. Ergebnisse und Schlußsätze

1. Zusammenfassung der Ergebnisse

I. Stilbene und natürliche Follikelhormone

Das Maß der oestrogenen Wirksamkeit eines Follikelhormonpräparates findet seinen Ausdruck

- a) im Zustand des Vaginalepithels,
- b) in eventuell auftretenden klinischen Brunsterscheinungen.

Zu a): Sowohl die Stilbene (Cyren B, Sexocretin für Großtiere), als auch die Oestradiolverbindungen (Progynon B ol., Progynon B ol. forte, Depot-Progynon) bewirken bei der Hündin eine Proliferation mit anschließender Desquamation des Vaginalepithels. Dieser Prozeß geht einher mit einer Metaplasie der Epithelzellen: Die zylindrischen und polyedrischen Zellen, wie sie in den tiefen Epithelschichten angetroffen werden (Basal-, Parabasal-, tiefe und hohe Intermediärzone), flachen ab und werden zu Bestandteilen der oberflächlichen Schichten. Zunächst ist das Plasma der großen flachen Oberflächenzellen noch strukturiert, der Kern noch nicht ganz pyknotisch. Mit fortschreitender Proliferation des Epithels erscheinen die differenzierten Oberflächenzellen; ihre Kerne sind pyknotisch und färben sich stark. Ihr hyalines und strukturloses Plasma hat zunächst noch basophilen Charakter. Im weiteren Verlauf des Reifungsprozesses wird das Cytoplasma der Superficialzellen transparent und zeigt Affinität zu sauren Farbstoffen. Die obersten Zellschichten verhornen und werden als große, flache, acidophile Zellen mit pyknotischem Kern abgestoßen.

Unter dem Einfluß einer einmaligen Applikation oestrogenen Hormone läßt sich regelmäßig ein überstürzter Reifungs- und Keratinisierungs-

prozeß am Vaginalepithel beobachten, dergestalt, daß schon Zellen, die morphologisch der Parabasal- und Intermediärzone angehören, acidophiles Cytoplasma besitzen, obwohl ihr Kern noch nicht pyknotisch ist. Die hierbei ablaufenden Reifungsprozesse unterscheiden sich damit grundlegend von denen, die bei der allmählich ansteigenden, über einen längeren Zeitraum sich erstreckenden Follikelhormonausschüttung der physiologischen Brunst beobachtet werden.

Die folgenden graphischen Darstellungen sollen diese Verhältnisse zusammenfassen und erläutern. Es werden dargestellt:

- I. 1. Der Zeitpunkt nach der Hormonapplikation, zu dem erstmalig acidophile Zellen im Abstrich erscheinen;
2. Der Zeitpunkt, zu dem die Acidophilie ihr Maximum erreicht, mit Angabe des Acidophilie-Anteils in Prozenten;
3. Der Zeitpunkt, zu dem die acidophilen Zellen aus dem Abstrichbild verschwinden.
- II. 1. Der Zeitpunkt, zu dem acidophile Superficialzellen (Zellgruppe IIIc) im Abstrichbild erscheinen;
2. Der Zeitpunkt des Maximums der Zellgruppe IIIc, mit ihrem prozentualen Anteil am Gesamtzellgehalt;
3. Der Zeitpunkt, an dem die Zellgruppe IIIc aus dem Abstrichbild verschwindet.
- III. 1. Das Auftreten karyopyknotischer Zellen (Zellgruppe IIIb und IIIc);
2. Der Zeitpunkt ihres Maximums und ihr prozentualer Anteil am Gesamtzellgehalt;
3. Das letztmalige Auftreten karyopyknotischer Zellen im Abstrich.

Zu b): Außerdem werden Erotisierung (Hündin übt Attraktion auf den Rüden aus, ohne den Deckakt zu gestatten) und Akzeptation des Rüden durch die Versuchstiere, sofern diese zu registrieren war, dargestellt.

Anhand der nachfolgenden graphischen Darstellungen werden Wirkungsdauer und Wirkungsgrad der einzelnen oestrogenen Präparate zur Darstellung gebracht. In den Abbildungen symbolisieren jeweils drei nebeneinander stehende Säulen

den Acidophilieindex (Zellgruppe IIIc und IIId),

den Index der acidophilen Superficialzellen (Zellgruppe IIIc),

den Pyknoseindex (Zellgruppe IIIb und IIIc).

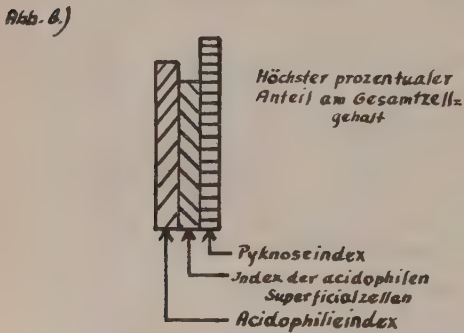
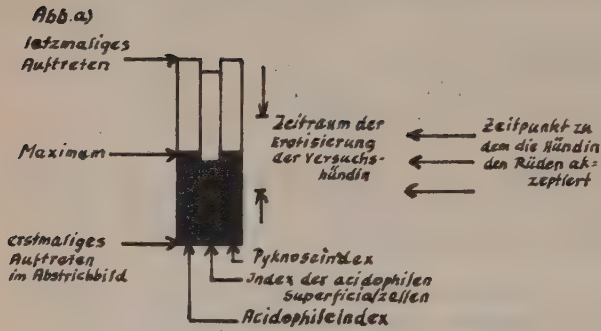
Tritt im Verlauf eines Versuches eine der genannten Zellgruppen nicht in Erscheinung, so fehlt im Bild die entsprechende Säule.

Abbildung a) veranschaulicht für jeden der drei Indicies den Zeitpunkt, an dem Zellen der genannten Gruppen erstmalig im Abstrichbild erscheinen und den Zeitraum bis zu ihrem Verschwinden aus dem Abstrichbild. Dem Zeitraum zwischen dem Erscheinen einer Zellgruppe und ihrem prozentual höchsten Anteil am Gesamtzellgehalt des Abstrichbildes entspricht der dunkel ausgezeichnete Teil einer Säule. Rechts neben der Säulenkolonne ist durch vertikal gerichtete Pfeile der Zeitraum abgegrenzt, innerhalb dessen eine Erotisierung der Hündin nachweisbar war; horizontal gerichtete Pfeile bezeichnen die Tage, an denen die Hündin den Rüden akzeptiert hat.

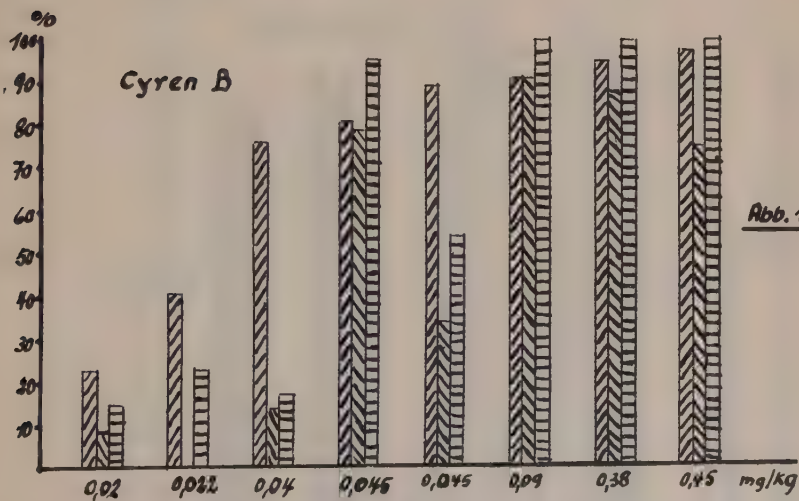
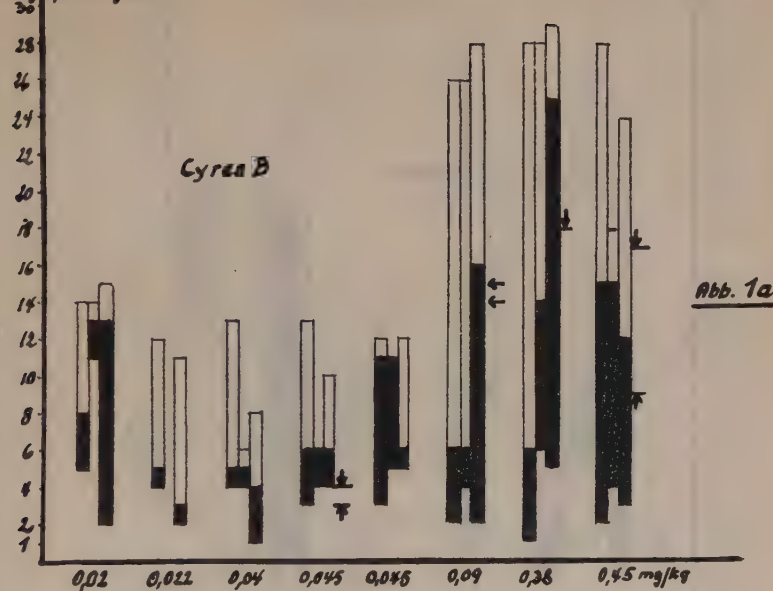
Abbildung b) stellt die jeweils höchsten Werte dar, die der Acidophilieindex (Zellgruppe IIIc und IIId), der Index der acidophilen Superficialzellen (Zellgruppe IIIc) und der Pyknoseindex (Zellgruppe IIIb und IIIc) im Gefolge einer Hormoninjektion erreichen.

Zeichenerklärung:

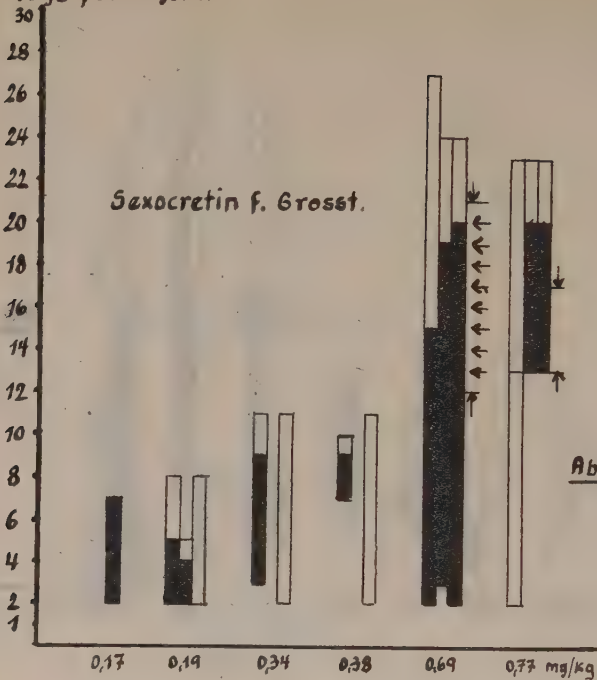
Erläuterungen



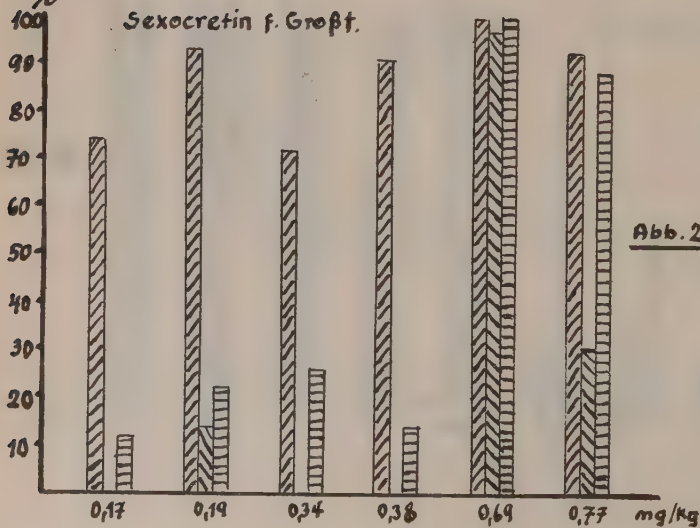
Days post infect.

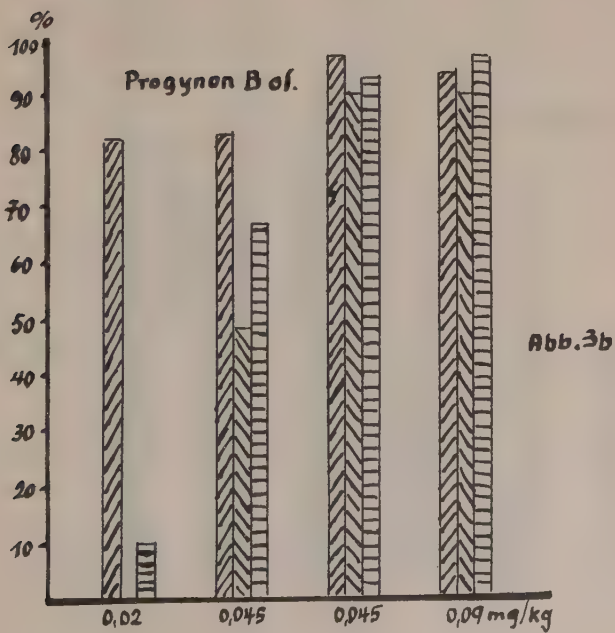
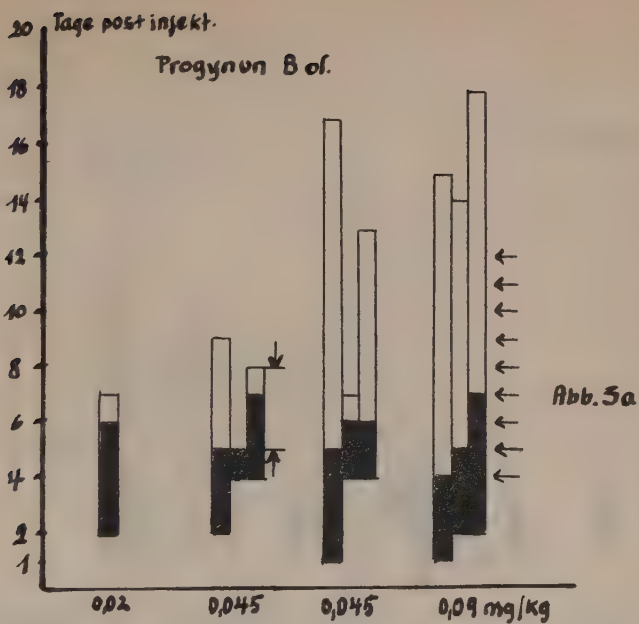


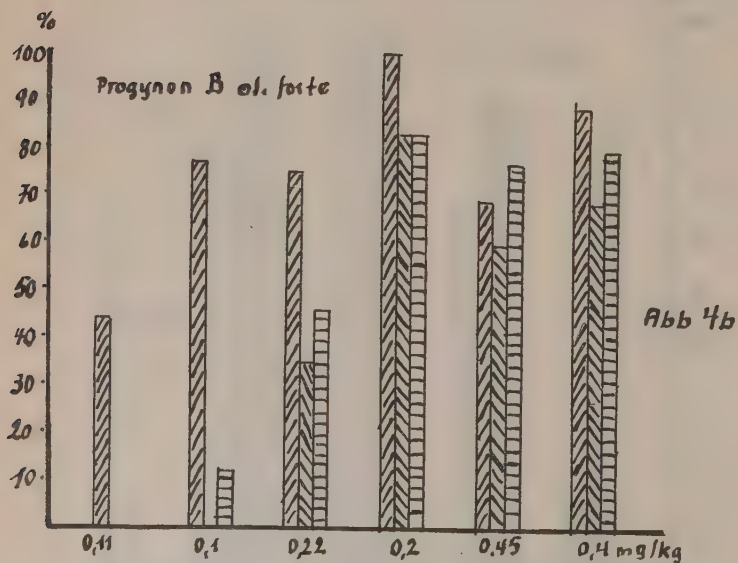
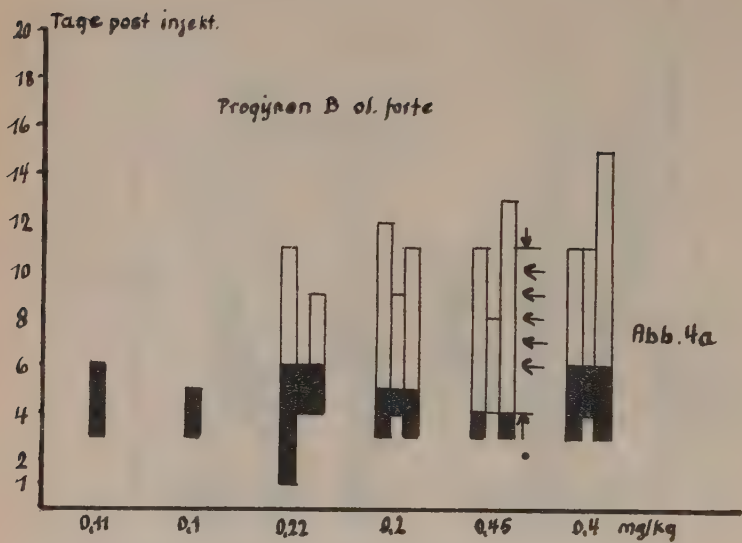
Tage post injekt.

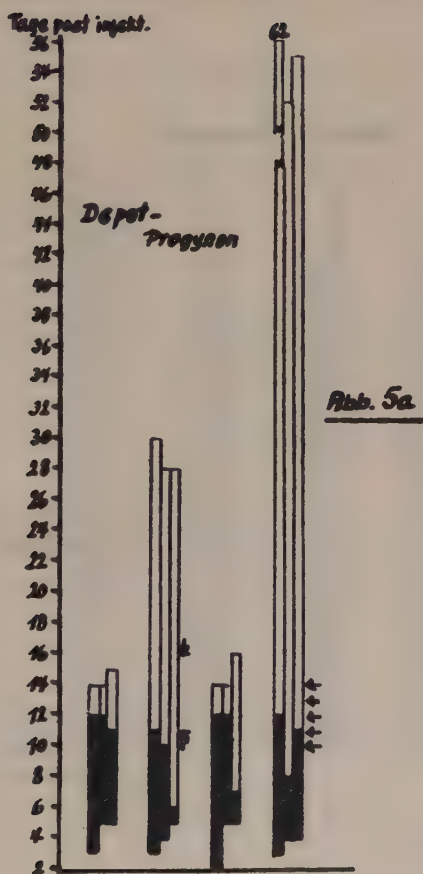


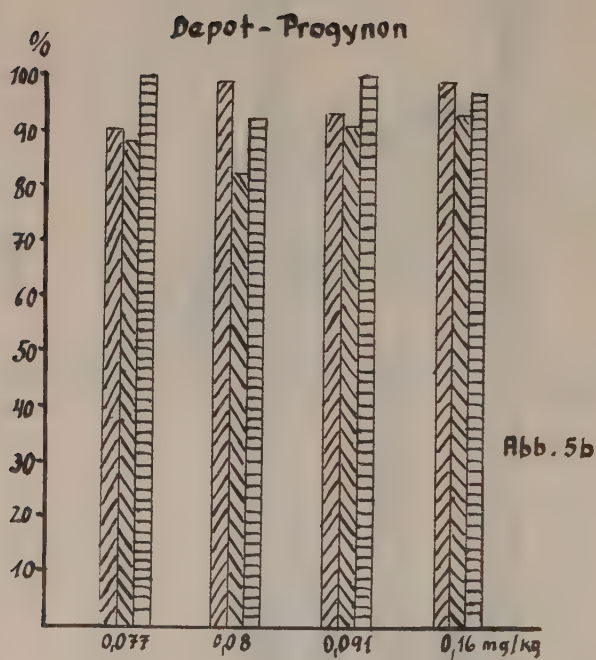
%











Die Reaktion des Vaginalepithels der Hündin auf Gaben der einzelnen oestrogenen Hormonpräparate ist abhängig von folgenden Kriterien:

- a) Individuelle Ansprechbarkeit des Versuchstieres.
- b) Pharmakologischer Wirkungsgrad der einzelnen Präparate, der
 - aa) Stilbene,
 - bb) natürlichen Follikelhormone,
- c) Höhe der Dosierung,
- d) Applikationsform.

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte lassen sich auf Grund vorstehender Versuchsergebnisse folgende Gesetzmäßigkeiten ableiten:

Zu a) Individuelle Ansprechbarkeit der Versuchstiere

Die Ergebnisse unserer Versuche zeigen, daß jeder Versuchshündin auf Gaben relativ gleichwertiger Dosen oestrogenen Hormons eine, innerhalb gewisser Grenzen unterschiedliche Reaktion des Vaginalepithels zu eigen ist, daß jede Hündin eine individuelle Ansprechbarkeit für oestrogenes Hormon besitzt. Diese individuelle Ansprechbarkeit läßt sich nicht genau bestimmen und auch nicht exakt gesetzmäßig fixieren. Nach unseren Erfahrungen spielen dabei das Alter der Tiere, ihre Rasse und der Intervall zu letzten bzw. zur nächsten zu erwartenden Brunst keine wesentliche Rolle. Es konnte aber beobachtet werden, daß kastrierte Tiere zur Erzielung desselben oestrogenen Effekts einer größeren Hormonmenge bedürfen, als solche mit erhaltener Ovarialfunktion.

Zu b) Pharmakologischer Wirkungsgrad der einzelnen Präparate

Der Grad der oestrogenen Wirksamkeit einer Hormongabe findet seinen Ausdruck am Vaginalepithel in der Wirkungsdauer und im Reaktionsablauf.

Die Wirkungsdauer umfaßt den Zeitraum nach der Hormoninjektion, innerhalb dessen im Abstrichbild sowohl acidophile Zellen im allgemeinen (Gruppe IIIc und IIId) als auch acidophile Superficialzellen (Gruppe IIIc) und karyopyknotische Oberflächenzellen (Gruppe IIIb und IIIc) gefunden werden. Innerhalb dieses Zeitraumes erreichen die Anteile der genannten Zellgruppen am Gesamtzellgehalt ein Maximum, das den Zeitpunkt der ausgeprägtesten oestrogenen Beeinflussung des Vaginalepithels bezeichnet. Im Anschluß daran klingt der Einfluß des Hormonpräparates wieder ab.

Für die einzelnen oestrogenen Hormonpräparate ergeben sich die folgenden durchschnittlichen Wirkungszeiten:

aa) Stilbene

Acidophile Zellen (Zellgr. IIIc und IIId)	Acidophile Superficial- zellen (Zellgr. IIIc)	Karyopykno- tische Zel- len (Zellgr. IIIb u. IIIc)
--	--	---

Cyren B

Wirkungseintritt	3. Tag	5. Tag	3. Tag
Maximum	8. Tag	9. Tag	8. Tag
Wirkungs- ende	18. Tag	14. Tag	17. Tag

Acidophile Zellen (Zellgr.IIIc und IIId)	Acidophile Superficial- zellen (Zellgr.IIIc)	Karyopykno- tische Zel- len (Zellgr. IIIb u.IIIc)
---	---	---

Sexocretin
für Großtiere

Wirkungseintritt	4.Tag	6.Tag	4.Tag
Maximum	8.Tag	12.Tag	9.Tag
Wirkungs- ende	15.Tag	15.Tag	14.Tag

bb) Natürliche
Follikelhormone

Progynon B oleosum

Wirkungs- eintritt	2.Tag	3.Tag	3.Tag
Maximum	5.Tag	5.Tag	6.Tag
Wirkungs- ende	10.Tag	9.Tag	10.Tag

Progynon B
oleosum forte

Wirkungs- eintritt	3.Tag	4.Tag	3.Tag
Maximum	5.Tag	5.Tag	5.Tag
Wirkungs- dauer	9.Tag	9.Tag	10.Tag

Depot-Progynon

Wirkungs- eintritt	3.Tag	5.Tag	5.Tag
Maximum	12.Tag	11.Tag	9.Tag
Wirkungs- dauer	30.Tag	27.Tag	29.Tag

Aus der vorstehenden Tabelle ist zu ersehen, daß Stilbene 3-4 Tage nach der Injektion eine oestrogene Wirksamkeit auf das Vaginalepithel beobachten lassen, während nach der Verabreichung natürlicher Follikelhormone schon am 2. und 3. Tag post inject. eine Wirkung deutlich wird. Die Wirksamkeit der Stilbene hält bis zum 14.-18. Tag an, die der natürlichen Follikelhormone nur bis zum 9.-10. Tag. Allerdings entfaltet das Präparat Depot-Progynon (SCHERING) eine ungewöhnlich langanhaltende oestrogene Wirkung; nach seiner Anwendung nimmt das Vaginalepithel erst nach durchschnittlich 27-30 Tagen wieder anoestrischen Charakter an.

Der Reaktionsablauf am Scheidenepithel ist recht eigenartig und überraschend. Er spiegelt sich im Aussehen eines großen Teils der Zytogramme, die nach Verabreichung oestrogener Hormonpräparate angefertigt werden. Acidophilie- und Pyknoseindex, die Gradmesser der oestrogenen Wirksamkeit, streben dabei nicht, wie eigentlich zu erwarten war, kontinuierlich einem Höhepunkt zu, um dann wieder ebenso kontinuierlich abzufallen. Vielmehr offenbart das Bild der Vaginalabstriche oft ein nicht kontinuierliches Einwirken der oestrogenen Hormonpräparate. Dies äußert sich dahingehend, daß Acidophilie- und Pyknoseindex stufenweise einem Höhepunkt oder mehreren Höhepunkten zustreben, zwischen denen Zeiten vermindelter oestrogenen Aktivität liegen. Nur nach Verabreichung größerer Mengen oestrogenen Hormons läßt sich eine gleichmäßige und über einen längeren Zeitraum anhaltende oestrogene Wirksamkeit beobachten.

Im Anschluß an die Verabreichung oestrogenen Hormone beider Gruppen läßt sich ein Zelltyp beobachten, der, obwohl morphologisch den tiefen und mittleren Epithellagen angehörend, doch schon acidophiles Cytoplasma besitzt. Diese "Zellen der überstürzten Reifung" treten vorwiegend dann in Erscheinung, wenn die oestrogene

Wirksamkeit der verabreichten Hormonmenge nicht ausreicht, um das Vaginalepithel zu seiner vollen Höhe bis zu den keratinisierten und karyopyknotischen Oberflächenzellen aufzubauen, häufig aber auch vor und nach dem Erreichen der vollen oestrogenen Wirksamkeit.

Zu c) Höhe der Dosierung

Im vorhergehenden Abschnitt wurde die Wirkungsweise der einzelnen oestrogenen Hormonpräparate beschrieben. Dabei konnte freilich nur die durchschnittliche Wirkungsdauer dieser Präparate aufgezeigt werden, nicht aber der Zeitraum der oestrogenen Wirksamkeit der einzelnen Hormongaben. Innerhalb der einzelnen Hormonpräparate werden nämlich in Abhängigkeit von der verabreichten Hormonmenge recht unterschiedliche Reaktionen des Vaginalepithels beobachtet. Eine Erhöhung in der Dosierung eines oestrogenen Hormonpräparates bringt im Vergleich zu einer geringen Ausgangsdosis eine Verstärkung des oestrogenen Einflusses, die sich äußert:

1. In einer Intensivierung von Acidophilie und Karyopyknose im Abstrichbild. Der Anteil der acidophilen und der karyopyknotischen Zellen am Gesamtzellgehalt wird erhöht.
2. In einer Verkürzung der Latenzzeit. Acidophile und karyopyknotische Zellen treten früher, häufig schon am 1. und 2. Tag post inj. in Erscheinung.
3. In einer oft erheblichen Verlängerung der oestrogenen Beeinflussung. Das Abstrichbild erlangt erst nach längerer Zeit wieder anoestrischen Charakter.

Im einzelnen wirken folgende Gaben oestrogenen Hormonpräparate über einen relativ langen Zeitraum auf das Vaginalepithel ein:

0,09 - 0,45 mg/kg Cyren B: Acidophile Zellen und Zellen der Gruppe IIIc verschwinden am 26. Tag aus dem Abstrichbild, während karyopyknotische Zellen bis zum 29. Tag beobachtet werden.

0,7 mg/kg Sexocretin für Großtiere: Die Acidophilie hält bis zum 27. Tag an, die Zellgruppe IIIc sowie die Zellen mit pyknotischem Kern verschwinden am 24. Tag.

0,16 mg/kg Depot-Progynon: Acidophile Zellen lassen sich bis zum 62. Tag, Zellen der Gruppe IIIc bis zum 52. Tag und Zellen mit pyknotischem Kern bis zum 55. Tag beobachten.

0,08 mg/kg Depot-Progynon: Die Acidophilie im Abstrich dauert bis zum 30. Tag an, acidophile Oberflächenzellen und karyopyknotische Zellen verschwinden nach dem 28. Tag.

Zu d) Applikationsform

In den Versuchen zu dieser Arbeit wurden die oestrogenen Substanzen intramuskulär, in einigen Fällen (Progynon B oleosum forte (SCHERING)) auch subcutan verabreicht. (Es handelt sich dabei durchweg um ölige Lösungen der Präparate). Dabei wurde die Erfahrung gemacht, daß der intramuskuläre Applikationsmodus eine viel intensivere oestrogene Wirksamkeit der Präparate garantiert, als der subcutane.

Es bleibt nun noch die Frage zu klären, in welcher Dosierung ein oestrogenes Hormonpräparat verabreicht werden muß, um beispielsweise bei therapeutischen Indikationen, eine ausreichende oestrogene Wirksamkeit zu garantieren. Dieser Fall ist dann als gegeben zu betrachten, wenn das Abstrichbild nach Gaben oestrogener Hormone in Hinsicht auf den Acidophilieindex, besonders aber auf den Pyknoseindex, dem entspricht, wie es im normalen Zyklus der Hündin in der späten Follikelphase zu sehen ist. In dieser Phase des normalen Zyklus erreicht bei der Hündin der Anteil der keratinisierten Oberflächenzellen

(Zellgruppe IIIc) am Gesamtzellgehalt nur selten 100%. In der Regel beläuft er sich auf 60-90%. Dagegen erreicht der Pyknoseindex (Anteil der Zellgruppen IIIB und IIIc am Gesamtzellgehalt, also der verhornenden und verhornten Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern) auf dem Höhepunkt der Follikelphase fast stets 100%. Soll demnach die oestrogene Wirksamkeit künstlich zugeführter Hormonpräparate der entsprechen, wie sie durch die Follikelhormonausscheidung der Ovarien im normalen Oestrus der Hündin herbeigeführt wird, so muß als Folge künstlich zugeführten oestrogenen Hormons der Anteil der Zellgruppe IIIc mindestens 60-70% am Gesamtzellgehalt erreichen, während der Pyknoseindex im Anschluß an die Applikation oestrogenen Hormons 100%, zumindest aber Werte um 90% erreichen sollte. Diese Forderung wird in den Versuchen zu dieser Arbeit bei allen angewandten Präparaten erfüllt. Ein mindestens 60-70%iger Anteil der keratinisierten Oberflächenzellen am Gesamtzellgehalt und ein Pyknoseindex des Vaginalabstrichs von 90-100% wird erreicht nach Verabreichung von:

*

0,045 mg/kg Cyren B . . .	Acidophilieindex 79%
	Pyknoseindex 95%
0,09 mg/kg Cyren B . . .	Acidophilieindex 91%
	Pyknoseindex 100%
0,38 mg/kg Cyren B . . .	Acidophilieindex 88%
	Pyknoseindex 100%
0,45 mg/kg Cyren B . . .	Acidophilieindex 75%
	Pyknoseindex 100%

* In diesem Zusammenhang beinhaltet der Terminus "Acidophilie" lediglich die acidophilen Oberflächenzellen der Gruppe IIIc.

0,69 mg/kg Sexocretin f. Großtiere	Acidophilieindex 97% Pyknoseindex 100%
0,045 mg/kg Progynon B ol. .	Acidophilieindex 90% Pyknoseindex 93%
0,09 mg/kg Progynon B ol. . .	Acidophilieindex 90% Pyknoseindex 97%
0,2 mg/kg Progynon B ol.forte (subcutane Applikation)	Acidophilieindex 83% Pyknoseindex 83%
0,4 mg/kg Progynon B ol.forte (subcutane Applikation)	Acidophilieindex 69% Pyknoseindex 80%
0,08 mg/kg Depot-Progynon . .	Acidophilieindex 82- 88% Pyknoseindex 92-100%
0,09 mg/kg Depot-Progynon . .	Acidophilieindex 91% Pyknoseindex 100%
0,16 mg/kg Depot-Progynon . .	Acidophilieindex 93% Pyknoseindex 97%

Eine optimale oestrogene Wirksamkeit auf den Organismus wird demnach mit folgenden Mindestmengen der angewandten Präparate erzielt:

0,045 mg/kg Diäthyldioxystilben - Dipropionat (Cyren B)	
0,69 mg/kg Dioxy-Diäthylstilben (Sexocretin für Großtiere)	
0,045 mg/kg Oestradiolbenzoat (Progynon B ol.)	
0,2 mg/kg Oestradiolbenzoat (Progynon B ol.forte) (bei subcutaner Applikation)	
0,08 mg/kg Oestradiolvalerianat (Depot-Progynon).	

Gaben der einzelnen Hormonpräparate, die unter diesen Dosierungen liegen, erzielten in unseren Versuchen keine volle oestrogene Wirkung mehr.

II. Progesteron

Die sich aus der Anwendung progestativer Hormonpräparate ergebenden Veränderungen am Vaginalepithel sind im vorhergehenden Abschnitt beschrieben. Zusammenfassend ist dazu folgendes zu sagen: Die progestative Beeinflussung des Vaginalepithels äußert sich charakteristischerweise in einer vermehrten Desquamation von Zellen der Parabasal- und Intermediärschichten. Diese Zellen, wie auch die in geringer Zahl auftretenden Oberflächenzellen, treten zu Zellhaufen zusammengelagert in Erscheinung. Die Zellränder sind oft umgeschlagen und vielgestaltig gefaltet. In einem Fall erfolgte die Progesteronapplikation auf der Höhe der Follikelphase; in ihrem Gefolge war ein rasches Absinken der Zahl der acidophilen und karyopyknotischen Oberflächenzellen zu beobachten, während Parabasal- und Intermediärzellen vermehrt auftraten und die charakteristischen Zellzusammenballungen bildeten.

Eine proliferative Wirkung auf das Vaginalepithel und damit das Auftreten eines erhöhten Anteils von acidophilen und karyopyknotischen Oberflächenzellen findet nicht statt. Charakteristische Merkmale für einen Progesteroneffekt auf das Vaginalepithel scheinen hingegen zu sein: Die verstärkte Abschilferung von Zellen aus den tiefen und mittleren Zonen des Epithels, ihr Auftreten in Zellverbänden und die eigenartige Faltung ihres Plasmagiums.

Da es in erster Linie Ziel dieser Arbeit ist, die Reaktion des Vaginalepithels auf Gaben oestrogenen Hormonpräparate zu beschreiben, wurde darauf verzichtet, progestatives Hormon an einer größeren Zahl von Hündinnen zu erproben. Die wenigen Versuchsergebnisse auf diesem Gebiet lassen es zwar nicht zu, endgültige Gesetzmäßigkeiten abzuleiten, doch stehen diese Ergebnisse im Einklang mit den Erfahrungen humanmedizinischer Autoren (SHORR, E. (1940); STREICHER und SANDKÜHLER (1953); (ZINSER (1957))).

III. Androgenes Hormon

Nach fraktionierter Applikation von androgenem Hormon waren Veränderungen der Zellzusammensetzung des Vaginalabstriches nicht festzustellen. In den Ausstrichen überwiegen die Zellen aus den tiefen Zonen des Epithels, das Scheidenepithel von kastrierten Hündinnen bleibt also weitgehend atrophisch. Das Plasma der Parabasalzellen ist häufig auffallend blaß.

IV. Hormone der Nebennierenrinde

Auch nach der fraktionierten Anwendung von standardisierten Extrakten der Nebennierenrinde tritt eine Änderung der zellulären Zusammensetzung der Vaginalabstriche nicht ein.

2. Praktische Auswertungsmöglichkeiten im Hinblick auf die bisher gehandhabte Therapie mit Sexualhormonen

Die Erfahrungen von Praxis und Klinik bestätigen immer wieder, daß gerade bei der Hündin die Anwendung oestrogener Substanzen mit einem gewissen Risiko verbunden ist. Dies trifft besonders dann zu, wenn Auswahl und Dosierung der anzuwendenden Präparate nicht einer strengen Kritik unterzogen wird.

Als Indikationsgebiete gelten für die Anwendung oestrogener Präparate neben der Anaphrodisie, der Herbeiführung der Eröffnung der Cervix uteri bei krankhaftem Inhalt der Gebärmutter, der Verhinderung einer unerwünschten Laktation und der Beseitigung endokrin bedingter Funktionsstörungen der Haut, vor allem die Verhinderung einer Gravidität nach unerwünschtem Deckakt. Gerade in diesem Fall kommt es sehr leicht und häufig zu einer schweren Schädigung des weiblichen Organismus. Die Anwendung oestrogener

Substanzen erfolgt hier zu einem Zeitpunkt, zu dem die Ovarien funktionell auf dem Höhepunkt der Follikelphase stehen. Die Folge ist häufig das Auftreten von Follikelcysten am Ovar mit nachfolgender cystisch-glandulärer Entartung des Endometriums, die sich im Verlauf von 6-8 Wochen klinisch unter dem Bild der Pyometra äußert.

Um dieser Gefahr entgegenzuwirken, ist es notwendig, zu versuchen, mit einem Minimum an oestrogenen Substanz eine optimale Wirkung zu erreichen. Im vorhergehenden Abschnitt sind für eine Reihe der gebräuchlichsten oestrogenen Präparate diese Mindestdosierungen angegeben. Daraus läßt sich folgendes, den praktischen Anforderungen angepaßtes Dosierungsschema errechnen:

	10 kg	20 kg	Körpergewicht
Cyren B	1,0 ccm	2,0 ccm	der 0,5%igen Lösung
Sexocretin für Großtiere	0,75 ccm	1,5 ccm	der handelsüblichen Lsg.
Progynon B ol.	0,5 ccm	1,0 ccm	der handelsüblichen Lsg.

Die Präparate sind stets intramuskulär zu verabreichen. Bei der subcutanen Applikationsform ist die oestrogene Wirksamkeit infolge des ungünstigeren Resorptionsgrades deutlich geringer.

Das Präparat Depot-Progynon (SCHERING) ist in der jetzt im Handel üblichen Lösung (10 mg Oestradiol-valerianat pro ccm) für die Bedürfnisse der Kleintierpraxis nicht geeignet, weil schon geringe, praktisch kaum anwendbare Mengen eine langanhaltende, die therapeutische Forderung weit übersteigende oestrogene Wirkung entfalten.

3. Zusammenfassung

1. Das Vaginalepithel der kastrierten und der sich im Anoestrus befindlichen nicht kastrierten Hündin proliferiert nach der parenteralen Verabreichung oestrogener Substanzen im Prinzip in gleicher Weise wie die Vaginalschleimhaut während der physiologischen Follikelphase (Prooestrus-Oestrus) unter dem Einfluß der follikulären Oestrogene.
2. Wie bei dieser, erstrecken sich die nach Applikation oestrogener Hormone im Vaginalabstrich auftretenden charakteristischen Veränderungen in der Zusammensetzung des Zellgehaltes auf die Zellen der beiden obersten Schichten des Stratum corneum, die Zellgruppen IIIB und IIIC der Einteilung nach RIECK und KRATZHELLER.
3. Auch Zellen, die dem Stratum spinosum und der Parabasalschicht des Vaginalepithels entstammen, sind unter dem Einfluß oestrogener Substanzen einer histochemischen Metaplasie unterworfen, dergestalt, daß ihr Cytoplasma sich nach der SHORR'schen Färbung nicht mehr grün sondern rot anfärbt. Vermutlich läuft hier unter oestrogenem Einfluß eine überstürzte totale oder partielle Keratinisierung des Cytoplasma ab, ohne daß eine Differenzierung zur Oberflächenzelle hin erfolgt, und ohne daß Pyknose des Zellkerns eintritt. Diese Zellen werden als Zellgruppe IIID klassifiziert.
4. Durch regelmäßige Registrierung der quantitativen Zusammensetzung des Zellinhaltes der Vaginalabstriche kann die nach der Verabreichung eines Hormonpräparates sich entwickelnde Beeinflussung des Vaginalepithels objektiv verfolgt werden. Insbesondere lassen sich Dauer und Intensität der Hormonwirkung festlegen.

5. Die bisher mehr oder weniger empirisch oder auf Grund von bei Versuchen an kleineren Laboratoriumsnagern gewonnenen Analogieschlüssen erfolgreiche Hormontherapie beim Hund kann mit dieser Methode bis zu einem optimalen Wirkungseintritt genau ausgetestet werden. Inwieweit die Veränderungen des Endometrium den Veränderungen im Vaginalepithel nach Oestrogenapplikation parallel laufen, ist auf Grund der vorliegenden Untersuchungen allerdings nicht zu ermessen. Nach den bisherigen Erfahrungen klinischer Art besteht kein Grund, anzunehmen, daß sich das Endometrium unter Einwirkung künstlicher Oestrogene anders verhalten sollte, wie während der physiologischen Follikelphase.
6. Zur Kennzeichnung der vaginalen Reaktion auf Oestrogenapplikation reicht der P y k n o s e - und der A c i d o p h i l i e - I n d e x im allgemeinen aus. Der Erstere umfaßt die Zellgruppen mit pyknotischen Kernen (IIIb und IIIc), der Letztere die acidophilen Superficialzellen der Zellgruppe IIIc.
7. Auf Grund ihrer Fähigkeit, die chemische Metaplasie der Plasmaproteine in gleicher Weise färbereich darzustellen, wie die Färbemethode nach PAPANICOLAOU, hat sich die S h o r r - s c h e , nach PUNDEL modifizierte Färbung dieser als gleichwertig erwiesen, obwohl ihre technische Durchführung wesentlich einfacher ist, als die Färbung nach PAPANICOLAOU.
8. Mit der angegebenen Methode, deren Ergebnisse in Zytogrammen graphisch dargestellt wird, werden für eine Reihe von s y n t h e t i - s c h e n und n a t ü r l i c h e n F o l l i k e l h o r m o n p r ä p a r a - t e n die Einheiten ermittelt, die nach parenteraler Verabreichung eine volle Umwandlung des Vaginalepithels im Sinne seiner Proliferation in der späten Follikelphase des physiologischen Zyklus erzielt.

9. Nach der Anwendung g e s t a g e n e r H o r -
m o n e findet im Vaginalepithel der Hündin
eine vermehrte Desquamation von Zellen des
Stratum spinosum statt, die in charakteristi-
scher Weise gefaltet und häufig in Zellhaufen
gelagert sind.
10. A n d r o g e n e H o r m o n e und H o r -
m o n e der N e b e n n i e r e n r i n d e
zeigen in den vorliegenden Versuchen keine
eindeutigen Auswirkungen auf das Vaginalepithel
der Hündin.

F. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALLEN, E. u. DOISY, E.: On ovarian hormone. Preliminary report on its localisation, extraction and partial purification and action on test animals. Med. Ass. 81, 819 (1923).
2. BECK, H. u. ZIMMERER, G.: Zur Frage der Sexualhormonwirkung auf die Vaginalschleimhaut bei ruhender Ovarialtätigkeit. Zbl. Gynäk. 78, 161-170 (1956).
3. BOTELLA-LLUSIA, J.: Nebenniere und Genitale. Arch. Gynaek. 183, 73 (1953).
4. DEMMEL, M. u. WITZIGMANN, J.:
Klinische Beurteilung des mikroskopischen Untersuchungsbefundes des Vaginalsekretes der Hündin. Arch. wiss. prakt. Tierheilkunde, 67, 489 (1934).
5. EVANS, H. M. u. COLE, H. H.: An introduction to the study of the oestrus cycle in the dog. Memoirs of the University of California, Berkely, California (1931).
6. FANARD, A.: Action des androgènes sur les frottis vaginaux. Bull. Soc. roy. Belge Gynéc. et Obstétr. N. S., 25, 54-57 (1955).
7. HEAPE, W.: Zitiert nach Zinser: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Jena (1957).

8. KRATZHELLER, K.: Untersuchungen über das Zellbild von Vaginalabstrichen der Hündin im Färbeverfahren der Methode Papanicolaou. Dissertation Giessen (1956).
9. LATASTE, F.C.: C.R.Biol. 44, 765 (1892); 45, 135, (1893).
10. MURRAY, E.G.u.
HERRNBERGER, K.: Arch.Gynäk. 166, 216; 167, (1938).
11. NEWBERRY, W.E.u.
GIER, H.T.: Determination of breeding time in the bitch from vaginal smears.
Vet.Med. 47, 390 (1952).
12. NIZZA, M.u.
GIARDINELLI, M.: Studio dell'attività degli estrogeni naturali e sintetici somministrati per via rettale mediante il controllo degli stricci vaginali. Minerva Ginecol. (Torino), 6, 548 (1954).
13. PAPANICOLAOU, G.N.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 22, 436 (1925).
14. PAPANICOLAOU, G.N.: The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. Americ.Journ.Anat. 52, 519 (1933).
15. PAPANICOLAOU, G.N.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med., 32 (1935).
16. PAPANICOLAOU, G.N.:
u.BLAU, N.F.: Existence of a sexual rhythm and experimental induction of heat in the dog during anoestrus. Anat.Rec. 35, 47 (1927).

17. PUNDEL, J.P.: Les frottis vaginaux et cervicaux.
Paris 1950.
18. PUNDEL, J.P.: Le frottis androgéniques.
Bull.Soc.roy. Belge Gynéc.
et Obstétr. 25, 34 (1955).
19. RETTERER, De, E.: C.R.Soc.Biol. 44, 101 und
566 (1892).
20. RIECK G.W. u.
KRATZHELLER, K.: Zytologie des desquamieren-
den Vaginalepithels der
Hündin und ihre Anwendung
für die Zyklusdiagnostik.
Zbl.Veterinärmed. 2, 82-101
(1955).
21. SHORR, E.: Effect of Concomitant Ad-
ministration of Estrogenes
and Progesterons on Vaginal
Smear in Man.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med.
43, 501 (1940).
22. STOCKARD, Ch.R.u.
PAPANICOLAOU, G.N.: The existence of a typical
oestrus cycle in guinea pigs
with a study of its histo-
logical physiological chan-
ges.
Americ.Journ.Anat. 22, 225
(1917).
23. STREICHER, H.J. u.
SANDKÜHLER, St.: Klinische Zytologie.
Stuttgart (1953).
24. TRAUTMANN, A. u.
FIEBIGER, J.: Lehrbuch der Histologie und
vergleichenden mikroskopi-
schen Anatomie der Haustiere.
8.u.9.Aufl.Berlin (1949).

25. WIED, G.L.: Oestradiol-Valerianat und Oestradiolundecyclat; zwei neue, protrahiert wirkende Oestrogene. Wirkungsvergleich mit Oestradiolbenzoat. Geburtsh.u.Frauenhk. 14, 45 (1954).
26. WIED, G.L.: Suggested standard for karyopyknosis. Use in hormonal reaktion of vaginal smears. Fertility a. Sterility 6, 61-55 (1955).
27. WITZIGMANN, J.: Über die freien, zelligen Bestandteile des Brunstsekrets der Hündin. Arch.wiss.prakt.Tierheilkunde 68, 271 (1935).
28. ZINSER, H.K.: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Jena (1957).

An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Diedrich K ü s t, meinen Dank aussprechen für die freundliche Überlassung der Arbeit und für das in großzügiger Weise zur Verfügung gestellte Material.

Herr Dr. R i e c k hat mich bei der Anfertigung der Arbeit stets unterstützt und beraten; auch ihm gilt mein besonderer Dank.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frl. C l a u s n i t z e r und Frl. F u h r danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

L e b e n s l a u f

Am 21. Februar 1932 wurde ich, Helmut R e n z , als Sohn des Diakons Karl Renz und seiner Ehefrau Karoline, geb. Käfer, in Stuttgart geboren. Mein Vater war bis zu seiner Einberufung zum Wehrdienst im Jahre 1944 landwirtschaftlicher Verwalter im Fürsorgeheim Schönbühl, Gemeinde Beutelsbach (Württemberg). Ich besuchte von 1938 bis 1942 die Volksschule in Schnait im Remstal, Württemberg und anschließend die Oberschule in Waiblingen. Dort legte ich im Juni 1951 die Reifeprüfung ab. Seit dem Tode meines Vaters in russischer Kriegsgefangenschaft haben wir unseren Wohnsitz in Beutelsbach, Kreis Waiblingen.

Zum Wintersemester 1951/52 wurde ich als Student der Veterinärmedizin an der Justus Liebig - Hochschule immatrikuliert. Ich legte in Giessen im Oktober 1953 die Tierärztliche Vorprüfung ab und bestand dort auch im Sommer 1956 die Tierärztliche Prüfung. Den Kursus für Fleischschau absolvierte ich am Städtischen Schlachthof Giessen.

Meine Praktikantenzeit leistete ich vom 1. November 1956 bis zum 30. April 1957 bei Herrn Dr. Fritz Hegewald in Fritzlar ab. Vom 15. Mai bis zum 15. August 1957 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft an der Ambulatorischen und geburtshilflichen Veterinärklinik in Giessen tätig, anschließend als Assistent in der tierärztlichen Praxis. Seit dem 15. Oktober 1957 arbeite ich als Hilfstierarzt im Kreis St. Goar, Rheinland-Pfalz.

Druck:
„Rasche-Vervielfältigung“
Stuttgart N, Feuerbacher Weg 97
Telefon 82695

